INMUNOLOGÍA

CUARTA EDICIÓN

PETER PARHAM

Manual Moderno

INMUNOLOGÍA

CUARTA EDICIÓN

CUARTA EDICIÓN EN ESPAÑOL
TRADUCIDA DE LA
CUARTA EDICIÓN EN INGLÉS

INMUNOLOGÍA

PETER PARHAM

Professor in the Department of Structural Biology and
the Department of Microbiology and Immunology

Inmunología está adaptado de **Janeway´s Immunobiology,**
también publicada por Garland Science.

Traducción por:
Lic. Leonora Véliz Salazar

Revisión técnica por:
Dr. en C. Raúl Flores Mejía
Academia de Inmunología Médica
Escuela Superior de Medicina
Instituto Politécnico Nacional

Editor responsable:
Dr. José Luis Morales Saavedra

Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.
Av. Sonora 206 Col. Hipódromo, C.P. 06100 México, D.F.

Editorial El Manual Moderno Colombia S.A.S.
Carrera 12-A No. 79-03/05 Bogotá, DC

IMPORTANTE

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general en la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguro que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o farmacoterapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Nos interesa su opinión, comuníquese con nosotros:

Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.

Av. Sonora 206, Col. Hipodromo, Deleg. Cuauhtémoc. 06100 México, D.F.

(52-55) 52-65-11-00

info@manualmoderno.com

quejas@manualmoderno.com

Título original de la obra:
The immune system. Fourth edition
Copyright © 2015 by Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC.
ISBN: 978-0-8153-4466-7
“Authorized translation from English language edition

published by Garland Science, part of Taylor & Francis Group LLC."

Inmunología. Cuarta edición
D.R. © 2016 por Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
ISBN: 978-607-448-564-6 (versión impresa)
ISBN: 978-607-448-560-8 (versión electrónica)

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 39

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida sin permiso previo por escrito de la Editorial.

Para mayor información sobre

Catálogo de producto
Novedades
Distribuciones y más
www.manualmoderno.com

Parham, Peter, autor.
Inmunología / Peter Parham ; traducción por Leonora Véliz Salazar. -- Cuarta edición. -- México, D.F. : Editorial El Manual Moderno, 2016.
xxi, 603 páginas : ilustraciones ; 28 cm.
Traducción de: The immune system -- Fourth edition.

ISBN: 978-607-448-564-6 (versión impresa)
ISBN: 978-607-448-560-8 (versión electrónica)

1. Sistema inmune 2. Inmunología. 3. Inmunopatología. I. Véliz Salazar, Leonora, traductor. II. Título.
616.079scdd21 Biblioteca Nacional de México

Director editorial y de producción:
Dr. José Luis Morales Saavedra

Editora asociada:
Lic. Vanessa Berenice Torres Rodríguez

Diseño de portada:
DG. Víctor Hugo González Antele

Prefacio

Este libro está dirigido a estudiantes de todos tipos que conocen la inmunología por primera vez. El principio guía del libro es un enfoque en los sistemas inmunitarios humanos: cómo funcionan y cómo sus éxitos, compromisos y fallas afectan la vida diaria de cada uno de nosotros. Al proporcionar al estudiante primerizo una narrativa coherente, concisa y contemporánea de los mecanismos usados por el sistema inmunitario para controlar a los microbios invasores, el énfasis debía ponerse en lo que se sabe, no en cómo se sabe. En otras palabras, el énfasis se enfoca más en el trabajo de la naturaleza que en el trabajo de los inmunólogos.

No obstante, desde que se publicó la tercera edición de Inmunología en 2009, el trabajo de los inmunólogos ha desplazado mucho los límites del conocimiento. Muy poco detrás del descubrimiento de los mecanismos inmunitarios, está en el diseño racional de nuevos fármacos y tratamientos basados en este conocimiento. Otros avances importantes han sido la mayor comprensión de numerosas idiosincrasias acerca de los sistemas inmunitarios humanos, así como la importancia de estudiar las células del sistema inmunitario en los tejidos en los que actúan. Mientras se trabajaba en esta cuarta revisión de Inmunología, me enfrenté en muchas ocasiones y me emocioné por el grado en que los fenómenos que eran cabos sueltos en 2009 están conectados ahora y tienen sentido en maneras que eran impredecibles. Como resultado, se hicieron cambios sustanciales en esta cuarta edición. Para los lectores e profesores familiarizados con la tercera edición, lo que sigue es una guía sobre los principales cambios. Para los que no conocían el libro, a continuación se enuncian las generalidades de su contenido.

El capítulo 1 presenta una introducción enfocada de las células y tejidos del sistema inmunitario, así como su sitio y propósito en el cuerpo humano. Los dos capítulos siguientes describen la respuesta inmunitaria innata a la infección. Éstos sustituyen al único capítulo que expuso ese tema en la edición anterior, reflejo de cómo la inmunidad innata se mantiene como un área de abundantes descubrimientos. Un elemento de relevancia particular es la noción ahora difundida de que casi todos los microorganismos que habitan los cuerpos humanos son esenciales para la salud humana, para el desarrollo del sistema inmunitario y para prevenir el

crecimiento e invasión de los microorganismos patógenos. Estos conceptos se introducen en el capítulo 2, junto con las defensas inmediatas de la primera línea del complemento, defensinas y otras proteínas secretadas. Las defensas celulares inducidas de la inmunidad innata – macrófagos, neutrófilos y linfocitos citolíticos naturales – son el tema del capítulo 3. En la edición anterior, en este punto había un capítulo introductorio sobre la inmunidad adaptativa. Este se eliminó de la cuarta edición, en parte porque se superpone con el capítulo 1 y por recomendación de los usuarios del libro.

Los siguientes seis capítulos cubren la biología fundamental de la respuesta inmunitaria adaptativa. Los capítulos 4 y 5 describen cómo los linfocitos B y los linfocitos T detectan la presencia de infección. Estos capítulos introducen los anticuerpos, los receptores de unión con antígeno variable de las células B y las células T, y las moléculas clase I y clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) polimórfico que presentan antígenos peptídicos a los receptores de las células T.

Los capítulos 6 y 7 describen,y comparan el desarrollo de las células B y las células T, incluidos los reordenamientos génicos que generan los receptores para antígenos y los procesos selectivos que eliminan las células con capacidad para producir autoinmunidad. Al final de estos dos capítulos, las células B y las células T maduras, pero vírgenes, entran a la circulación de la sangre y la linfa en la búsqueda de sus antígenos específicos. Los capítulos 8 y 9 describen cómo estos linfocitos vírgenes responden a las infecciones y usan distintos mecanismos efectores para combatirlas. En este punto se revisan con detalle las células dendríticas que activan a las células T vírgenes, cómo se generan las respuestas inmunitarias en los órganos linfoides secundarios, la diferenciación de las células T activadas en varios subgrupos efectores y la generación de anticuerpos en las células B. El orden y el alcance de estos seis capítulos son los mismos que en las ediciones anteriores del libro, pero se sometieron a una revisión sustancial, sobre todo para corregir el avance del conocimiento y comprensión de la diversidad funcional de las células T CD4 y las clases y subclases de anticuerpos humanos.

En la edición anterior, el capítulo 10 se dividía en tres partes que describían la inmunidad mucosa, la memoria inmunitaria, y la conexión entre la inmunidad innata y la adaptativa. A cada una de estas tres áreas importantes se les dedicó un capítulo en esta edición. Ahora, el capítulo 10

describe la naturaleza de la respuesta inmunitaria en el tejido mucoso, donde ocurre la mayor parte de la actividad inmunitaria, y las maneras en que difiere de la respuesta inmunitaria sistémica, con énfasis en las interacciones del intestino y el sistema inmunitario mucoso con los microorganismos comensales.

El capítulo 11 es nuevo, combina dos temas relacionados – la memoria inmunitaria y la vacunación – que estaban en capítulos distintos en la edición anterior. Durante varios años, los usuarios del libro han sugerido unir estos dos temas. Ahora es el momento oportuno para hacerlo porque la investigación y desarrollo de las vacunas experimenta un renacimiento después de un periodo de declive considerable.

Mientras más se aprende sobre el sistema inmunitario, más borrosa se vuelve la diferenciación entre la inmunidad innata y la adaptativa. Al reflexionar, esto no debe sorprender porque los dos sistemas han evolucionado juntos en los cuerpos vertebrados durante los últimos 400 millones de años. El contenido, nuevo en su mayor parte, del capítulo 12 titulado "Coevolución de la inmunidad innata y adaptativa" se concentra en varias poblaciones de linfocitos que combinan características de inmunidad innata y adaptativa. Éstos incluyen los linfocitos citolíticos naturales, células γ:δ, células **T** citolíticas naturales y células **T** no variantes relacionadas con la mucosa. Después de años de ser una cifra, ya se descubrieron y definieron los ligandos que se unen con los receptores para antígeno variable de γ:δ.

La primera parte del capítulo 13, "Fallas en las defensas del cuerpo", describe las formas en que algunos patógenos cambian y evitan las memorias inmunitarias desarrolladas por los hospedadores humanos en las infecciones anteriores. La segunda parte del capítulo describe los defectos genéticos hereditarios que se distribuyen en poblaciones humanas y causan una amplia variedad de enfermedades por inmunodeficiencia. Un resultado colateral invaluable de la identificación de tales pacientes y del tratamiento de sus enfermedades ha sido la capacidad para definir las actividades fisiológicas del componente del sistema inmunitario humano que falta o no funciona en cada enfermedad por inmunodeficiencia distinta. La tercera parte del capítulo se dedica al virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En este momento hay una renovación de la esperanza en las vacunas contra VIH y las inmunoterapias basadas en los resultados del estudio de las respuestas inmunitarias exitosas en individuos excepcionales que

mantienen la salud a pesar de haber sido infectados con VIH.

El capítulo 14 de esta edición, "Inmunidad mediada por IgE y alergia", evolucionó del capítulo 12 de la edición anterior, "Reacciones excesivas del sistema inmunitario". Después de introducir los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad, el capítulo se enfoca en la inmunología de la IgE y cómo proporciona protección contra los gusanos parásitos en las personas de países en vías de desarrollo, y cómo causa reacciones de hipersensibilidad (alergias) en personas de países industrializados. Gran parte de este capítulo es nuevo y explica cómo la IgE y su potente receptor en los mastocitos, eosinófilos y basófilos constituyen un brazo completo del sistema inmunitario que evolucionó de manera específica para controlar los parásitos multicelulares, en particular los gusanos helmintos. Ahora se considera a profundidad la hipersensibilidad tipo II, III y IV en el capítulo 15, "Trasplante de tejidos y órganos", y en el capítulo 16, "Alteración del tejido sano por la respuesta inmunitaria adaptativa", que cubren el trasplante y la autoinmunidad, respectivamente. Como los usuarios del libro han señalado, distintas formas de rechazo al trasplante y diferentes tipos de enfermedad autoinmunitaria representan buenos ejemplos de las reacciones de hipersensibilidad tipo II, III y IV. En estos dos capítulos y también en el capítulo 17, "Cáncer y sus interacciones con el sistema inmunitario", se redujo la cantidad de descripción clínica para acomodar los ejemplos de nuevas inmunoterapias promisorias que se usan en para el rechazo de trasplantes, enfermedad injerto contra hospedador, enfermedad autoinmunitaria y varios tipos de cáncer. Aunque el orden de los capítulos sobre trasplante y autoinmunidad se cambió en la cuarta edición, el alcance de estos capítulos no ha variado.

Además de estos cambios mayores, todos los capítulos se revisaron para actualizar el contenido y mejorar su claridad. Como ejemplo de la magnitud de estos cambios, casi 20% de las figuras es nuevo e incluyen nuevas imágenes donadas generosamente por colegas.

Agradezco y reconozco a los autores de Janeway's Immunobiology y de Case Studies in Immunology por autorizarme a usar el texto y figuras de sus libros. He tenido la fortuna de trabajar con un equipo colegial de expertos en esta cuarta edición. Sheryl L. Fuller-Espie (Cabrini College, Radnor, Pennsylvania) formó de manera magnífica las preguntas y respuestas al final de los capítulos. Eleanor Lawrence hizo la edición experta del texto y las figuras, así como de las preguntas al final de los

capítulos. Nigel Orme creó todas las ilustraciones nuevas para esta edición, Bruce Goatly fue un editor crítico y creativo, y Yasodha Natkunam proporcionó algunas micrografías nuevas estupendas. Emma Jeffcock hizo maravillas con la presentación. Estoy en deuda con Janer Foltin por sus valiosas contribuciones a esta revisión, y con Denise Schanck, quien dirigió el quipo y organizó toda la operación. Frances Brodsky no sólo ha sido una usuaria leal del libro, sino que ha aportado generosamente su asesoría, sugerencias y mucho más a esta cuarta edición de El sistema inmunitario.

Reconocimientos

El autor y el editor desean agradecer a los siguientes revisores por sus considerados comentarios y guía:

Carla Aldrich, Indiana University School of Medicine-Evansville; Igor C. Almeida, University of Texas at El Paso; Ivica Arsov, C.U.N.Y. York College; Roberta Attanasio, University of Georgia; Susanne Brix Pedersen, Technical University of Denmark; Eunice Carlson, Michigan Technological University; Peter Chimkupete, De Montfort University; Michael Chumley, Texas Christian University; My Lien Dao, University of South Florida; Karen Duus, Albany Medical Center; Michael Edidin, The Johns Hopkins University; Randle Gallucci, The University of Oklahoma; Michael Gleeson, Loughborough University; Gail Goodman Snitkoff, Albany College-Pharmacy & Health Sciences; Elaine Green, Coventry University; Neil Greenspan, Case Western Reserve University; Robin Herlands, Nevada State College; Cheryl Hertz, Loyola Marymount University; Allen L. Honeyman, Baylor College of Dentistry; Susan H. Jackman, Marshall University School of Medicine; Deborah Lebman, Virginia Commonwealth University; Lisa Lee-Jones, Manchester Metropolitan University; Lindsay Marshall, Aston University; Mehrdad Matloubian, University of California, San Francisco; Mark Miller, University of Tennessee; Debashis Mitra, Pune University India; Ashley Moffett, University of Cambridge; Carolyn Mold, University of New Mexico School of Medicine; Marc Monestier, Temple University; Kimberly J. Payne, Loma Linda University; Edward Roy, University of Illinois Urbana-Champaign; Ulrich Sack, Universitat Leipzig; Paul K. Small, Eureka College; Brian Sutton, King's College London; Richard Tapping, University of Illinois; John Taylor, Newcastle University; Ruurd Torensma, The Radboud University Nijmegen Medical Centre; Alan Trudgett, Queen's University Belfast; Alexander Tsygankov, Temple University; Bart Vandekerckhove, Universiteit Gent; Paul Whitley, University of Bath; Laurence Wood, Texas Tech University Health Center.

Contenido

Capítulo 1 Elementos del sistema inmunitario y sus funciones en la defensa del organismo

Capítulo 2 Inmunidad innata: la respuesta inmediata a la infección

Capítulo 3 Inmunidad innata: la respuesta inducida a la infección

Capítulo 4 Estructura de los anticuerpos y generación de diversidad de linfocitos B

Capítulo 5 Reconocimiento del antígeno por linfocitos T

Capítulo 6 Desarrollo de los linfocitos B

Capítulo 7 Desarrollo de los linfocitos T

Capítulo 8 Inmunidad mediada por linfocitos T

Capítulo 9 Inmunidad mediada por linfocitos B y anticuerpos

Capítulo 10 Prevención de infecciones en las superficies mucosas

Capítulo 11 Memoria inmunológica y vacunación

Capítulo 12 Coevolución de la inmunidad innata y adaptativa

Capítulo 13 Fallas de las defensas del cuerpo

Capítulo 14 Alergia e inmunidad mediadas por IgE

Capítulo 15 Trasplante de tejidos y órganos

Capítulo 16 Daño de tejidos sanos por la respuesta

inmunitaria adaptativa

Capítulo 17 El cáncer y sus interacciones con el sistema inmunitario

Respuestas

Glosario

Agradecimientos

Contenido detallado

Prefacio
Reconocimientos
Contenido
Capítulo 1 Elementos del sistema inmunitario y sus funciones en la defensa del organismo
- 1-1 Numerosos microorganismos comensales habitan el cuerpo humano sano
- 1-2 Los patógenos son microorganismos infecciosos que causan enfermedades
- 1-3 La piel y las superficies mucosas constituyen barreras contra la infección
- 1-4 La respuesta inmunitaria innata produce inflamación en el sitio infectado
- 1-5 La respuesta inmunitaria adaptativa se suma a una reacción inmunitaria continua
- 1-6 La inmunidad adaptativa se comprende mejor que la innata
- 1-7 Las células del sistema inmunitario, con sus diferentes funciones, provienen de células troncales hematopoyéticas
- 1-8 Las inmunoglobulinas y los receptores de células T son los receptores específicos de la inmunidad adaptativa
- 1-9 Al encontrar su antígeno específico, las células B y las células T se diferencian en células efectoras
- 1-10 Los anticuerpos se unen a patógenos y provocan su inactivación o destrucción
- 1-11 La mayoría de los linfocitos están presentes en

los tejidos linfáticos especializados
1-12 La inmunidad adaptativa se inicia en los tejidos linfáticos secundarios
1-13 El bazo proporciona inmunidad adaptativa a las infecciones sanguíneas
1-14 La mayoría del tejido linfático secundario se encuentra en el intestino
Capítulo 2 Inmunidad innata: la respuesta inmediata a la infección
2-1 Las barreras físicas colonizadas por microorganismos comensales protegen contra las infecciones por patógenos
2-2 Los patógenos intracelulares y extracelulares requieren diferentes tipos de respuesta inmunitaria
2-3 El complemento es un sistema de proteínas plasmáticas que marcan a los patógenos para su destrucción
2-4 Al inicio de una infección, la activación del complemento procede por la vía alterna
2-5 Proteínas regulatorias determinan la magnitud y el sitio del depósito de C3b
2-6 La fagocitosis por macrófagos constituye una primera línea de defensa celular contra microorganismos invasores
2-7 Las proteínas terminales del complemento lisan patógenos, formando un poro en la membrana
2-8 Péptidos pequeños liberados durante la activación del complemento inducen inflamación local
2-9 Varias clases de proteínas plasmáticas limitan la

propagación de las infecciones
2-10 Los péptidos antimicrobianos destruyen a los patógenos al alterar sus membranas
2-11 Las pentraxinas son proteínas plasmáticas de la inmunidad innata que se unen a los microorganismos y los dirigen a los fagocitos
Capítulo 3 Inmunidad innata: la respuesta inducida a la infección
3-1 Los receptores celulares de la inmunidad innata distinguen lo “ajeno” de lo “propio”
3-2 Los macrófagos tisulares transportan una batería de receptores fagocíticos y de señalización
3-3 El reconocimiento de LPS por TLR4 induce cambios en la expresión génica de los macrófagos
3-4 La activación de los macrófagos residentes inducen un estado de inflamación en los sitios de infección
3-5 Los receptores tipo NOD reconocen los productos de degradación bacteriana en el citoplasma
3-6 Los inflamosomas amplifican la respuesta de inmunidad innata al aumentar la producción de IL-1β
3-7 Los neutrófilos son fagocitos especializados y las primeras células efectoras convocadas a los sitios de infección
3-8 Las citocinas inflamatorias convocan neutrófilos de la sangre a los tejidos infectados
3-9 Los neutrófilos son potentes destructores de patógenos y a su vez están programados para morir

3-10 Las citocinas inflamatorias elevan la temperatura corporal y activan al hígado para establecer la respuesta de fase aguda
3-11 La vía de la lectina de activación del complemento es iniciada por la lectina de unión a manosa
3-12 La proteína C reactiva desencadena la vía clásica de activación del complemento
3-13 Los receptores tipo Toll detectan la presencia de los cuatro grupos principales de microorganismos patógenos
3-14 La variación genética en los receptores tipo Toll se relaciona con resistencia y susceptibilidad a la enfermedad
3-15 La detección interna de una infección viral induce a las células a establecer una respuesta de interferón
3-16 Las células dendríticas plasmacitoides son fábricas de elaboración de grandes cantidades de interferones tipo I
3-17 Los linfocitos citolíticos naturales son los principales linfocitos que contribuyen a la respuesta de la inmunidad innata
3-18 Dos subpoblaciones de células NK se distribuyen de forma diferencial en la sangre y los tejidos
3-19 La citotoxicidad de las células NK se activa en sitios de infección viral
3-20 Las células NK y los macrófagos se activan entre sí en los sitios de infección

3-21 Las interacciones entre las células dendríticas y las células NK influyen sobre la respuesta inmunitaria
Resumen del capítulo 3
Preguntas
Capítulo 4 Estructura de los anticuerpos y generación de diversidad de linfocitos B
Base estructural de la diversidad de los anticuerpos
4-1 Los anticuerpos constan de polipéptidos con regiones variables y constantes
4-2 Las cadenas de inmunoglobulina se pliegan en dominios proteínicos compactos y estables
4-3 Un dominio de unión a antígeno se forma a partir de las regiones hipervariables de un dominio V de cadena pesada y un dominio V de cadena ligera
4-4 Los sitios de unión a antígeno varían en forma y propiedades físicas
4-5 Los anticuerpos monoclonales se generan a partir de una clona de células productoras de anticuerpo
4-6 Los anticuerpos monoclonales se usan en tratamientos para diversas enfermedades
Resumen
Generación de diversidad de inmunoglobulinas en los linfocitos B antes de encontrarse con un antígeno
4-7 La secuencia de DNA que codifica una región V se ensambla a partir de 2 o 3 segmentos génicos
4-8 La recombinación al azar de segmentos génicos produce diversidad en los sitios de unión a antígeno

de las inmunoglobulinas
4-9 Las enzimas de recombinación producen diversidad adicional en el sitio de unión a antígeno
4-10 Los linfocitos B en desarrollo y vírgenes utilizan empalme alterno de mRNA para producir tanto IgM como IgD
4-11 Cada linfocito B produce inmunoglobulina de una sola especificidad antigénica
4-12 La inmunoglobulina se produce primero en una forma unida a membrana presente en la superficie del linfocito B
Resumen
Diversificación de anticuerpos después de que los linfocitos B encuentran un antígeno
4-13 Los anticuerpos secretorios se producen por un patrón alterno de procesamiento de RNA de cadena pesada
4-14 Las secuencias reordenadas de la región V se diversifican aún más por hipermutación somática
4-15 El cambio de isotipo produce inmunoglobulinas con diferentes regiones C pero idénticas especificidades de antígeno
4-16 Los anticuerpos con diferentes regiones C tienen diferentes funciones efectoras
4-17 Las cuatro subclases de IgG tienen funciones complementarias y diferentes
Resumen
Resumen del capítulo 4
Preguntas
Capítulo 5 Reconocimiento del antígeno por linfocitos T

Diversidad de los receptores del linfocito T
5-1 Los receptores del linfocito T semejan un fragmento Fab de inmunoglobulina asociado a membrana
5.2 La diversidad de receptores del linfocito T se genera por reordenamiento génico
5-3 Los genes RAG fueron elementos clave en el origen de la inmunidad adaptativa
5-4 Para expresarse, el receptor del linfocito T en la superficie celular debe asociarse con proteínas adicionales
5-5 Una población bien definida de linfocitos T expresa una segunda clase de receptor del linfocito T con cadenas γ y δ
Resumen
Procesamiento y presentación de antígeno
5-6 Los receptores de linfocitos T reconocen a los antígenos peptídicos unidos a las moléculas MHC
5-7 Dos clases de moléculas MHC presentan antígenos peptídicos a dos tipos de linfocitos T
5-8 Las dos clases de molécula MHC tienen estructura tridimensional similar
5-9 Las moléculas MHC se unen a diversos péptidos
5-10 Las moléculas MHC clase I y II funcionan en diferentes compartimientos intracelulares
5-11 Los péptidos generados en el citosol se transportan al retículo endoplásmico, donde se unen a moléculas MHC clase I
5-12 Las moléculas MHC clase I unen péptidos como parte de un complejo de carga de péptido

5-13 Los péptidos presentados por moléculas MHC clase II se generan en vesículas intracelulares acidificadas
5-14 La cadena invariante impide que las moléculas MHC clase II fijen péptidos en el retículo endoplásmico
5-15 La presentación cruzada permite a los antígenos extracelulares ser presentados por MHC clase I
5-16 Las moléculas MHC clase I son expresadas por la mayoría de los tipos celulares, las moléculas MHC clase II son expresadas por unos cuantos tipos celulares
5-17 El receptor del linfocito T reconoce específicamente tanto al péptido como a la molécula MHC
Resumen
Complejo principal de histocompatibilidad
5-18 La diversidad de las moléculas MHC en la población humana se debe a familias multigénicas y polimorfismo genético
5-19 Los genes HLA clase I y clase II ocupan diferentes regiones del complejo HLA
5-20 Otras proteínas implicadas en el procesamiento y la presentación de antígeno se codifican en la región HLA clase II
5-21 El polimorfismo del MHC afecta la unión y presentación de antígenos peptídicos a los linfocitos T
5-22 La diversidad de moléculas MHC resulta de la

selección por enfermedad infecciosa
5-23 El polimorfismo de MHC induce reacciones de linfocitos T capaces de rechazar órganos trasplantados
Resumen
Resumen del capítulo 5
Preguntas
Capítulo 6 Desarrollo de los linfocitos B
Desarrollo de los linfocitos B en la médula ósea
6-1 El desarrollo del linfocito B en la médula ósea procede por varias etapas
6-2 El desarrollo del linfocito B es estimulado por las células del estroma de la médula ósea
6-3 El reordenamiento del locus de la cadena pesada en el pro-B es un proceso ineficaz
6-4 El receptor del prelinfocito B vigila la calidad de las cadenas pesadas de inmunoglobulina
6-5 El receptor del pre-B causa exclusión alélica en el locus de cadena pesada de inmunoglobulina
6-6 El reordenamiento de los locus de cadena ligera por prelinfocitos B es relativamente eficaz
6-7 Los linfocitos B en desarrollo pasan dos puntos de verificación en la médula ósea
6-8 Hay un programa de expresión proteínica subyacente a las etapas de desarrollo del linfocito B
6-9 Muchos tumores de linfocitos B portan transposiciones cromosómicas que unen genes de inmunoglobulina con genes que regulan la multiplicación celular
6-10 Los linfocitos B que expresan la glucoproteína

CD5 expresan un repertorio distintivo de receptores
Resumen
Selección y desarrollo adicional del repertorio de linfocitos B
6-11 La población de linfocitos B inmaduros es depurada de células que portan receptores del linfocito B autorreactivos
6-12 Los receptores antigénicos de los linfocitos inmaduros autorreactivos pueden modificarse por edición del receptor
6-13 Los linfocitos B inmaduros específicos para autoantígenos monovalentes se hacen no reactivos a antígeno
6-14 La maduración y supervivencia de los linfocitos B requiere de acceso a los folículos linfáticos
6-15 El encuentro con antígeno lleva a la diferenciación de los linfocitos B activados y linfocitos B de memoria
6-16 Los diferentes tipos de tumores de linfocitos B reflejan las diferentes etapas del desarrollo de éstos
Capítulo 7 Desarrollo de los linfocitos T
Desarrollo de los linfocitos T en el timo
7-1 Los linfocitos T se desarrollan en el timo
7-2 Los timocitos se destinan al linaje de linfocitos T antes de reordenar sus genes para receptor del linfocito T
7-3 Los dos linajes de linfocitos T surgen de una progenitora de timocitos común
7-4 El reordenamiento génico en timocitos

doblemente negativos lleva al ensamblaje de un receptor γ:δ o un receptor de pre-T
7-5 Los timocitos pueden realizar cuatro intentos de reordenar un gen de cadena β
7-6 Los reordenamientos del gen de cadena α sólo ocurren en los pre-T
7-7 Las fases del desarrollo del linfocito T son marcadas por cambios en la expresión génica
Resumen
Selección positiva y negativa del repertorio de linfocitos T
7-8 Los linfocitos T que reconocen moléculas MHC propias experimentan selección positiva en el timo
7-9 El reordenamiento continuo de los genes de cadena α incrementa la probabilidad de la selección positiva
7-10 La selección positiva determina la expresión del correceptor CD4 o el CD8
7-11 Los linfocitos T específicos para antígenos propios se eliminan en el timo por selección negativa
7-12 En el timo se expresan proteínas específicas de tejido y participan en la selección negativa
7-13 Los linfocitos T CD4 reguladores comprenden un linaje distinto de linfocitos T CD4
7-14 Los linfocitos T experimentan ulterior diferenciación en tejidos linfáticos secundarios después de encontrarse con antígeno
Resumen
Resumen del capítulo 7

Preguntas
Capítulo 8 Inmunidad mediada por linfocitos T
Activación de linfocitos T vírgenes por el antígeno
8.1 Las células dendríticas llevan antígenos desde los sitios de infección hacia los tejidos linfáticos secundarios
8-2 Las células dendríticas son capaces y versátiles para procesar antígenos de patógenos
8-3 Los linfocitos T vírgenes encuentran por primera vez antígeno presentado por células dendríticas en tejidos linfoides secundarios
8-4 El arribo de linfocitos T vírgenes a tejidos linfáticos secundarios es determinado por quimiocinas y moléculas de adhesión celular
8-5 La activación de linfocitos T vírgenes requiere señales del receptor de antígeno y de un receptor coestimulador
8-6 Las señales de los receptores de linfocitos T, correceptores y receptores coestimuladores activan a los linfocitos T vírgenes
8-7 La proliferación y diferenciación de los linfocitos T activados son impulsadas por la interleucina 2
8-8 El reconocimiento de antígeno en ausencia de coestimulación conduce a un estado de anergia del linfocito T
8-9 La activación de linfocitos CD4 vírgenes da origen a linfocitos T CD4 efectores con funciones auxiliares distintivas
8-10 El ambiente de las citocinas determina qué vía

de diferenciación toma el linfocito T virgen
8-11 La retroalimentación positiva en el ambiente de citocinas puede polarizar la respuesta de los linfocitos T CD4 efectores
8-12 Los linfocitos T CD8 vírgenes requieren mayor activación que los linfocitos T CD4 vírgenes
Resumen
Las propiedades y las funciones de los linfocitos T efectores
8-13 Los linfocitos T CD8 efectores y CD4 TH1, TH2 y TH17 actúan en los sitios de infección
8-14 Las funciones de los linfocitos T efectores están mediadas por citocinas y citotoxinas
8-15 Las citocinas cambian los patrones de expresión génica en las células que son blanco de los linfocitos T efectores
8-16 Los linfocitos T CD8 son asesinos selectivos y seriales de las células blanco en los sitios de infección
8-17 Los linfocitos T citotóxicos destruyen sus células blanco al inducirles apoptosis
8-18 Los linfocitos CD4 TH1 efectores inducen la activación de macrófagos
8-19 Los linfocitos TFH, y los linfocitos B vírgenes a los que ayudan, reconocen diferentes epítopos del mismo antígeno
8-20 Los linfocitos T CD4 reguladores limitan las actividades de los linfocitos T CD4 y CD8 efectores
Resumen
Resumen del capítulo 8

Preguntas
Capítulo 9 Inmunidad mediada por linfocitos B y anticuerpos
Producción de anticuerpo por los linfocitos B
9-1 La activación de linfocitos B requiere la formación de enlaces cruzados con su inmunoglobulina de superficie
9-2 La activación del linfocito B requiere señales procedentes del correceptor del linfocito B
9-3 La inmunidad eficaz mediada por linfocitos B depende de la ayuda de los linfocitos T CD4
9-4 Las células dendríticas foliculares en el área de los linfocitos B almacenan y despliegan antígenos intactos a los linfocitos B
9-5 Los linfocitos B activados por antígeno se acercan al área de linfocitos T para encontrar un linfocito TFH colaborador
9-6 El foco primario de expansión clonal en los cordones medulares produce células plasmáticas secretoras de IgM
9-7 Los linfocitos B activados experimentan hipermutación somática y cambio de isotipo en el microambiente especializado del folículo primario
9-8 La selección de centrocitos mediada por antígeno impulsa la maduración de afinidad de la repuesta de linfocitos B en el centro germinal
9-9 Las citocinas producidas por linfocitos T cooperadores determinan el modo en que los linfocitos B cambiarán su isotipo de inmunoglobulina

9-10 Las citocinas producidas por linfocitos T cooperadores determinan la diferenciación de linfocitos B activados por antígeno en células plasmáticas o células de memoria
Resumen
Funciones efectoras de los anticuerpos
9-11 IgM, IgG e IgA monomérica protegen los tejidos internos del cuerpo
9-12 La IgA dimérica protege las superficies mucosas del cuerpo
9-13 La IgE proporciona un mecanismo para la rápida expulsión de patógenos del cuerpo
9-14 Las madres proporcionan anticuerpos protectores a sus hijos, tanto antes como después del nacimiento
9-15 Los anticuerpos neutralizantes de alta afinidad impiden que virus y bacterias infecten células
9-16 Los anticuerpos IgG e IgA de alta afinidad se emplean para neutralizar toxinas microbianas y venenos de animales
9-17 La unión de IgM a antígeno en la superficie de un patógeno activa el complemento por la vía clásica
9-18 Dos formas de C4 tienden a fijarse en diferentes sitios de las superficies del patógeno
9-19 La activación del complemento por IgG requiere la participación de dos o más moléculas de IgG
9-20 Los eritrocitos facilitan la eliminación de inmunocomplejos de la circulación

9-21 Los receptores Fcγ permiten a las células efectoras unirse a IgG ligada a patógenos y ser activadas por ella
9-22 Una variedad de receptores de Fc de baja afinidad son específicos para IgG
9-23 Un receptor Fc actúa como un receptor de antígeno para las células NK
9-24 El receptor de Fc de IgA monomérica pertenece a una familia diferente de la de los receptores de Fc para IgG e IgE
Resumen
Resumen del capítulo 9
Preguntas
Capítulo 10 Prevención de infecciones en las superficies mucosas
10-1 Las funciones de comunicación de las superficies mucosas las hacen vulnerables a la infección
10-2 Las mucinas son glucoproteínas gigantescas que confieren al moco las propiedades que protegen las superficies epiteliales
10-3 Los microorganismos comensales ayudan al intestino a digerir los alimentos y mantener la salud
10-4 Las vías gastrointestinales están recubiertas con tejidos linfoides secundarios distintivos
10-5 La inflamación de los tejidos mucosos se relaciona con la causa y no con la cura de la enfermedad
10-6 Las células del epitelio intestinal contribuyen a la defensa innata del intestino

10-7 Los macrófagos intestinales eliminan los patógenos sin crear un estado de inflamación
10-8 Las células M constantemente transportan microbios y antígenos desde la luz intestinal hacia los tejidos linfáticos asociados al intestino
10-9 Las células dendríticas intestinales responden de diferente forma a los alimentos, los microorganismos comensales y los patógenos
10-10 La activación de los linfocitos B y los linfocitos T en un tejido mucoso los compromete a defender a todos los tejidos mucosos
10-11 Diversos linfocitos efectores vigilan al tejido mucoso sano en ausencia de infección
10-12 Los linfocitos B activados en los tejidos mucosos dan origen a los plasmocitos que secretan IgM e IgA en las superficies mucosas
10-13 Las IgM e IgA secretorias protegen las superficies mucosas de una invasión microbiana
10-14 Dos subclases de IgA tienen propiedades complementarias para el control de las poblaciones microbianas
10-15 Las personas que carecen de IgA pueden sobrevivir, reproducirse y en general permanecer saludables
10-16 La inmunidad mediada por TH2 protege contra las infecciones por helmintos
Resumen del capítulo 10
Preguntas
Capítulo 11 Memoria inmunológica y vacunación
Memoria inmunológica y la respuesta inmunitaria

secundaria
11-1 Los anticuerpos elaborados en la respuesta inmunitaria primaria persisten por varios meses y proporcionan protección
11-2 Los plasmocitos longevos mantienen concentraciones bajas de anticuerpos específicos
11-3 Las clonas longevas de los linfocitos B y linfocitos T de memoria se producen en la respuesta inmunitaria primaria
11-4 Los linfocitos B y T de memoria proporcionan protección contra los patógenos durante décadas e incluso de por vida
11-5 Mantener poblaciones de células de memoria no depende de la persistencia del antígeno
11-6 Los cambios al receptor de antígeno distinguen los linfocitos B vírgenes, efectores y de memoria
11-7 En la respuesta inmunitaria secundaria, los linfocitos B de memoria se activan, en tanto que los linfocitos B vírgenes están inhibidos
11-8 La activación de las respuestas inmunitarias primaria y secundaria tiene características comunes
11-9 Las combinaciones de marcadores de superficie celular distinguen entre los linfocitos T de memoria y los linfocitos T vírgenes y efectores
11-10 Los linfocitos T de memoria centrales y efectores reconocen patógenos en diferentes tejidos del cuerpo
11-11 En las infecciones virales, numerosos linfocitos T CD8 efectores dan origen a relativamente pocos linfocitos T de memoria

11-12 La inhibición mediada por complejos inmunitarios de linfocitos B vírgenes se usa para prevenir la anemia hemolítica del neonato
11-13 En respuesta al virus de la gripe, la memoria inmunológica se erosiona de forma gradual
Resumen
Vacunación para prevenir una enfermedad infecciosa
11-14 La protección contra la viruela se logra mediante la inmunización con el menos peligroso virus vacunal
11-15 La viruela es la única enfermedad infecciosa de los humanos que se ha erradicado a nivel mundial mediante la vacunación
11-16 La mayoría de las vacunas virales se elaboran a partir de virus muertos o inactivados
11-17 Tanto las vacunas inactivadas como vivas atenuadas protegen contra los poliovirus
11-18 La vacunación puede causar enfermedad de forma inadvertida
11-19 Las subunidades de vacuna están elaboradas a partir de los componentes más antigénicos de un patógeno
11-20 La invención de las vacunas contra rotavirus tomó al menos 30 años de investigación y desarrollo
11-21 Las vacunas bacterianas se elaboran a partir de bacterias completas, toxinas secretadas o polisacáridos capsulares
11-22 Las vacunas conjugadas permiten la producción de anticuerpos de alta afinidad contra

antígenos carbohidratos
11-23 Se añaden adyuvantes a las vacunas para activar y promover la respuesta al antígeno
11-24 Las secuencias genómicas de los patógenos humanos han abierto nuevos caminos para elaborar vacunas
11-25 El siempre cambiante virus de la gripe requiere una nueva vacuna cada año
11-26 La necesidad de una vacuna y las demandas que se ejercen sobre ella cambian con la prevalencia de la enfermedad
11-27 Aún deben producirse vacunas contra los patógenos que establecen infecciones crónicas
11-28 El desarrollo de vacunas enfrenta mayor escrutinio público que el desarrollo de medicamentos
Resumen
Resumen del capítulo 11
Preguntas
Capítulo 12 Coevolución de la inmunidad innata y adaptativa
Regulación de la función de las células NK por moléculas MHC clase I y otras relacionadas
12-1 Las células NK expresan un rango de receptores de activación e inhibición
12-2 El receptor más fuerte que activa a las células NK es un receptor Fc
12-3 Muchos receptores de células NK reconocen a las moléculas MHC de clase I y otras relacionadas
12-4 Los receptores de células NK similares a

inmunoglobulinas reconocen epítopos polimórficos de HLA-A, HLA-B y HLA-C
12-5 Las células NK están preparadas para detectar cambios patológicos en la expresión de MHC clase I
12-6 Diferentes complejos genómicos codifican receptores de células NK tipo lectina y tipo inmunoglobulina
12-7 Los haplotipos KIR humanos están disponibles en dos formas distintivas
12-8 La infección con citomegalovirus induce proliferación de las células NK que expresan el receptor HLA-E de activación
12-9 Las interacciones de las células NK uterinas con las moléculas MHC clase I fetales afectan el éxito reproductivo
Resumen
Mantenimiento de la integridad tisular por los linfocitos T γ:δ
12-10 Los linfocitos T γ:δ no están regidos por las mismas reglas que los linfocitos T α:β
12-11 Los linfocitos T γ:δ en la sangre y tejidos expresan diferentes receptores γ:δ
12-12 Los linfocitos T Vγ9:Vδ2 reconocen a los fosfoantígenos presentados en las superficies celulares
12-13 Los linfocitos T Vγ4:Vδ5 detectan tanto células infectadas con virus como células tumorales
12-14 Los receptores de linfocitos T Vγ:Vδ1 reconocen antígenos lípidos presentados por CD1d
Resumen

Restricción de los linfocitos T α:β por moléculas no polimórficas tipo MHC clase I
12-15 Los linfocitos T α:β con restricción de CD1 reconocen antígenos lipídicos de patógenos micobacterianos
12-16 Las células NKT son linfocitos innatos que detectan antígenos lípidos mediante receptores de linfocitos T α:β
12-17 Los linfocitos T invariantes relacionados con la mucosa detectan bacterias y hongos que producen riboflavina
Resumen
Resumen del capítulo 12
Preguntas
Capítulo 13 Fallas de las defensas del cuerpo
Evasión y subversión del sistema inmunitario por los patógenos
13-1 La variación genética en algunas especies de patógenos impide la inmunidad eficaz a largo plazo
13-2 Mutación y recombinación permiten al virus de la gripe escapar a la inmunidad
13-3 Los tripanosomas utilizan conversión génica para cambiar sus antígenos de superficie
13-4 Los virus del herpes persisten en los huéspedes humanos ocultándose de la respuesta inmunitaria
13-5 Algunos patógenos sabotean o subvierten los mecanismos de defensa inmunitaria
13-6 Los superantígenos bacterianos estimulan una respuesta masiva pero ineficaz de linfocitos T CD4
13-7 Subversión de la acción IgA por las proteínas

bacterianas de unión a IgA
Resumen
Enfermedades de inmunodeficiencia hereditarias
13-8 Determinadas enfermedades de inmunodeficiencia primaria poco comunes revelan el funcionamiento del sistema inmunitario humano
13-9 Las enfermedades de inmunodeficiencia hereditarias son causadas por defectos génicos dominantes, recesivos o ligados al cromosoma X
13-10 Las mutaciones recesivas y dominantes en el receptor de interferón γ causan enfermedad de gravedad variable
13-11 La deficiencia de anticuerpos causa la eliminación deficiente de las bacterias extracelulares
13-12 El decremento en la producción de anticuerpos también se debe a defectos hereditarios en la ayuda de linfocitos T
13-13 Los defectos en el complemento alteran la inmunidad mediada por anticuerpos y causan la acumulación de inmunocomplejos
13-14 Los defectos en los fagocitos ocasionan una mayor susceptibilidad a la infección bacteriana
13-15 Los defectos en el funcionamiento de los linfocitos T ocasionan inmunodeficiencias combinadas graves
13-16 Algunas inmunodeficiencias hereditarias causan susceptibilidades a enfermedades específicas
Resumen
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
13-17 El VIH es un retrovirus que causa enfermedad

crónica lentamente progresiva
13-18 El VIH infecta linfocitos T CD4, macrófagos y células dendríticas
13-19 En el siglo veinte, la mayoría de las personas infectadas por el VIH con el tiempo desarrollaron SIDA
13-20 La deficiencia genética del correceptor CCR5 para el VIH confiere resistencia a la infección
13-21 Los polimorfismos de HLA y KIR influyen en la progresión al SIDA
13-22 El VIH escapa a la respuesta inmunitaria y desarrolla resistencia a fármacos antivirales por medio de una mutación rápida
13-23 La latencia clínica es un periodo de infección activa y renovación de linfocitos T CD4
13-24 La infección por VIH causa inmunodeficiencia y la muerte por infecciones oportunistas
13-25 Una minoría de individuos infectados con VIH elaboran anticuerpos que neutralizan muchas cepas de VIH
Resumen
Resumen del capítulo 13
Preguntas
Capítulo 14 Alergia e inmunidad mediadas por IgE
14-1 Diferentes mecanismos efectores causan cuatro tipos diferentes de reacción de hipersensibilidad
Mecanismos compartidos de inmunidad y alergia
14-2 Las respuestas inmunitarias mediadas por IgE defienden al cuerpo contra parásitos multicelulares

14-3 Los anticuerpos IgE surgen en periodos tempranos y tardíos en la respuesta inmunitaria primaria
14-4 La alergia es prevalente en países donde se han eliminado las infecciones parasitarias
14-5 IgE tiene propiedades distintivas que contrastan con las de la IgG
14-6 IgE y FcεRI proporcionan a cada mastocito una diversidad de receptores específicos de antígenos
14-7 FcεRII es un receptor de baja afinidad para las regiones Fc de IgE que regula la producción de IgE por los linfocitos B
14-8 Tratamiento de la enfermedad alérgica con un anticuerpo monoclonal específico de IgE
14-9 Los mastocitos dan protección y mantenimiento a los tejidos en que viven
14-10 Los mastocitos tisulares orquestan reacciones alérgicas mediadas por IgE a través de la liberación de mediadores inflamatorios
14-11 Los eosinófilos son granulocitos especializados que liberan mediadores tóxicos en respuestas mediadas por IgE
14-12 Los basófilos son granulocitos poco comunes que inician respuestas TH2 y la producción de IgE
Resumen
Enfermedad alérgica mediada por IgE
14-14 Los alérgenos son antígenos proteínicos, algunos de los cuales se parecen a los antígenos parasitarios
14-14 La predisposición a una enfermedad alérgica

tiene una base genética
14-15 Las reacciones alérgicas mediadas por IgE constan de una respuesta inmediata seguida por una respuesta de fase tardía
14-16 Los efectos de las reacciones alérgicas mediadas por IgE varían con el sitio de activación de los mastocitos
14-17 La anafilaxia sistémica es causada por alérgenos en la sangre
14-18 Rinitis y asma son causadas por alérgenos inhalados
14-19 Urticaria, angioedema y eczema son reacciones alérgicas de la piel
14-20 Las alergias alimentarias tienen efectos sistémicos además de reacciones intestinales
14-21 Las reacciones alérgicas se previenen y tratan por tres métodos complementarios
Resumen
Resumen del capítulo 14
Preguntas
Capítulo 15 Trasplante de tejidos y órganos
El trasplante alogénico puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad
15-1 La sangre es el tejido trasplantado más frecuente
15-2 Antes de una transfusión sanguínea, los donadores y receptores se someten a pruebas de compatibilidad para antígenos ABO y Rhesus D
15-3 La incompatibilidad de antígenos de grupo sanguíneo causan reacciones de hipersensibilidad

tipo II
15-4 El rechazo hiperagudo de los órganos trasplantados es una reacción de hipersensibilidad tipo II
15-5 Pueden producirse anticuerpos anti-HLA durante el embarazo, transfusión sanguínea o trasplantes previos
15-6 El rechazo del trasplante y la enfermedad de injerto contra huésped son reacciones de hipersensibilidad tipo IV
Resumen
Trasplante de órganos sólidos
15-7 El trasplante de órgano implica procedimientos que causan inflamación en el órgano donado y en el receptor
15-8 El rechazo agudo es una hipersensibilidad tipo IV causada por linfocitos T efectores que reaccionan a diferencias en HLA entre donador y receptor
15-9 Las diferencias de HLA entre donador y receptor del trasplante activan numerosos linfocitos T alorreactivos
15-10 El rechazo crónico de los trasplantes de órganos se debe a una reacción de hipersensibilidad tipo III
15-11 La compatibilidad de donador y receptor en cuanto a alotipos HLA clase I y clase II mejora el desenlace de un trasplante
15-12 Los fármacos inmunosupresores hacen posible el trasplante alogénico como un tratamiento sistemático

15-13 Algunos tratamientos inducen inmunosupresión antes del trasplante
15-14 La activación de linfocitos T puede ser el blanco de los fármacos inmunosupresores
15-15 La coestimulación de los linfocitos T alorreactivos puede bloquearse con una forma soluble de CTLA4
15-16 El bloqueo de la señalización de las citocinas puede evitar la activación de linfocitos T alorreactivos
15-17 Los fármacos citotóxicos se dirigen a la replicación y proliferación de los linfocitos T aloantigénicos activados
15-18 Los pacientes que necesitan un trasplante superan la cantidad de órganos disponibles
15-19 La necesidad de compatibilidad de HLA y terapia inmunosupresora varía con el órgano trasplantado
Resumen
Trasplante de células troncales hematopoyéticas
15-20 El trasplante de células hematopoyéticas es el tratamiento para las enfermedades genéticas de las células sanguíneas
15-21 El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es el tratamiento de elección para muchos cánceres
15-22 Después del trasplante de células hematopoyéticas, el paciente es atacado por los linfocitos T alorreactivos en el injerto
15-23 La compatibilidad de donador y receptor en

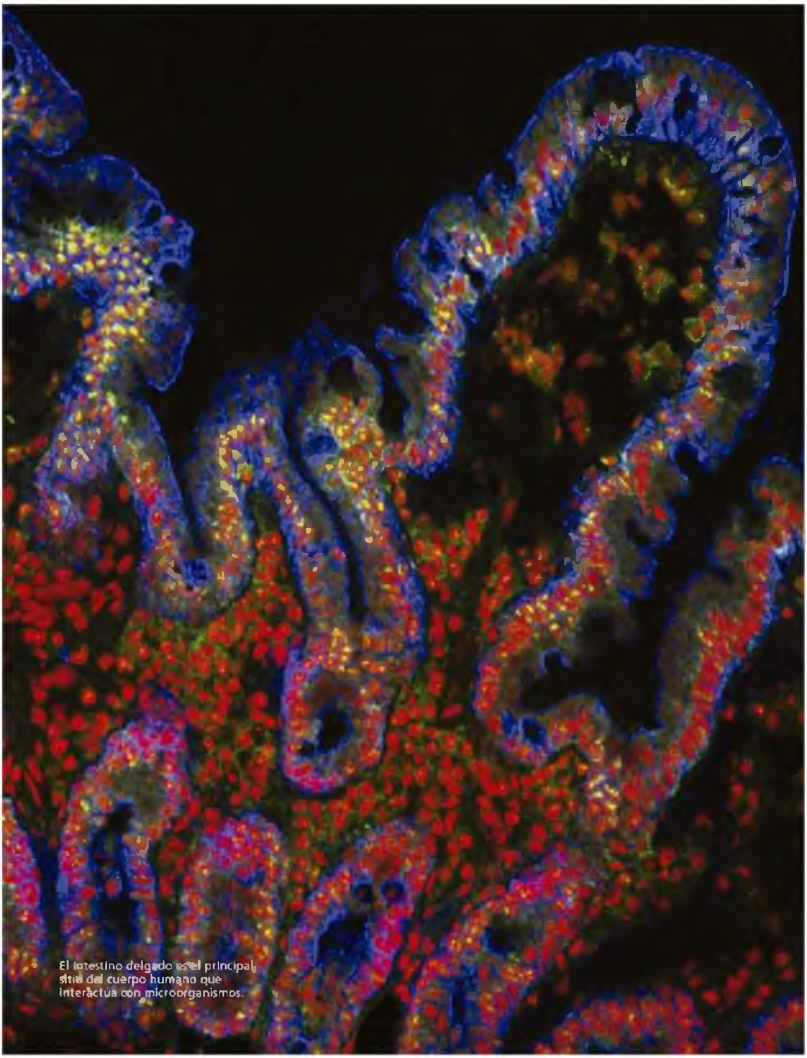
cuanto a HLA reviste especial importancia en el trasplante de células hematopoyéticas
15-24 Los antígenos de histocompatibilidad menor activan a los linfocitos T alorreactivos en receptores de trasplantes HLA idénticos
15-25 GVHD ayuda al injerto e impide la recurrencia del cáncer
15-26 Los efectos de injerto contra leucemia también son mediados por células NK
15-27 El trasplante de células hematopoyéticas puede inducir tolerancia de un trasplante de órgano sólido
Resumen
Resumen del capítulo 15
Preguntas
Capítulo 16 Daño de tejidos sanos por la respuesta inmunitaria adaptativa
16-1 Cada enfermedad autoinmunitaria semeja una reacción de hipersensibilidad tipo II, III o IV
16-2 Las enfermedades autoinmunitarias surgen cuando la tolerancia a los autoantígenos se pierde
16-3 HLA es el factor genético dominante que afecta la susceptibilidad a enfermedades autoinmunitarias
16-4 Las relaciones HLA reflejan la importancia de la tolerancia de los linfocitos T para prevenir la autoinmunidad
16-5 Unión de los anticuerpos a los receptores de superficie celular
16-6 El tejido linfoide organizado en ocasiones se

forma en sitios inflamados por la enfermedad autoinmunitaria
16-7 La respuesta del anticuerpo a un autoantígeno puede ampliarse y fortalecerse por la propagación del epítopo
16-8 La propagación de epítopos intermoleculares ocurre en la enfermedad autoinmunitaria sistémica
16-9 La inmunoglobulina intravenosa es un tratamiento para enfermedades autoinmunitarias
16-10 Los anticuerpos monoclonales dirigidos a TNF-α y a los linfocitos B se usan para tratar la artritis reumatoide
16-11 La artritis reumatoide está influida por la genética y los factores ambientales
16-12 La enfermedad autoinmunitaria puede ser un efecto secundario adverso de una respuesta inmunitaria a la infección
16-13 Factores ambientales no infecciosos influyen en el curso de las enfermedades autoinmunitarias
16-14 La diabetes tipo 1 es causada por la destrucción selectiva de células productoras de insulina en el páncreas
16-15 Las combinaciones de alotipos HLA clase II confieren susceptibilidad y resistencia a la diabetes tipo 1
16-16 La enfermedad celiaca es una hipersensibilidad a los alimentos que tiene mucho en común con la enfermedad autoinmunitaria
16-17 La enfermedad celiaca es causada por la destrucción selectiva de las células epiteliales

intestinales
16-18 La senescencia del timo y de la población de linfocitos T puede contribuir a la autoinmunidad
16-19 Enfermedades autoinflamatorias de la inmunidad innata
Resumen del capítulo 16
Preguntas
Capítulo 17 El cáncer y sus interacciones con el sistema inmunitario
17-1 El cáncer resulta de mutaciones que provocan proliferación celular descontrolada
17-2 Un cáncer se origina en una célula individual que ha acumulado múltiples mutaciones
17-3 La exposición a agentes químicos, radiación y virus facilita el desarrollo de cáncer
17-4 Determinadas características en común distinguen a las células cancerosas de las normales
17-5 Las respuestas inmunitarias al cáncer tienen semejanzas con las dirigidas a células infectadas por virus
17-6 Diferencias en MHC clase I permiten el ataque y la eliminación de las células tumorales por linfocitos T citotóxicos
17-7 Las mutaciones adquiridas por las células somáticas durante la oncogénesis pueden dar origen a antígenos tumorales específicos
17-8 Los antígenos de cáncer/testículo son un tipo notable de antígeno asociado a tumor
17-9 Los tumores exitosos evaden la inmunorrespuesta y la manipulan

17-10 La vacunación contra los papilomavirus humanos puede prevenir los cánceres cervicouterino y otros genitales
17-11 La vacunación con antígenos tumorales puede causar la recurrencia de cáncer, pero es impredecible
17-12 Los anticuerpos monoclonales que interfieren con los reguladores negativos de la respuesta inmunitaria pueden usarse para tratar el cáncer
17-13 Las respuestas de linfocitos T a las células tumorales pueden mejorarse con receptores de antígenos quiméricos
17-14 La respuesta antitumoral de los linfocitos T γ:δ y las células NK puede aumentarse
17-15 Las respuestas de los linfocitos T a los tumores pueden mejorarse mediante la transferencia adoptiva de células dendríticas activadas por antígeno
17-16 Los anticuerpos monoclonales son herramientas valiosas para el diagnóstico del cáncer
17-17 Los anticuerpos monoclonales contra antígenos de superficie celular se usan cada vez más en el tratamiento del cáncer
Resumen del capítulo 17
Preguntas
Respuestas
Capítulo 1
Capítulo 2
Capítulo 3
Capítulo 4
Capítulo 5

Capítulo 6
Capítulo 7
Capítulo 8
Capítulo 9
Capítulo 10
Capítulo 11
Capítulo 12
Capítulo 13
Capítulo 14
Capítulo 15
Capítulo 16
Capítulo 17
Glosario
Agradecimientos



El intestino delgado es el principal sitio del cuerpo humano que interactúa con microorganismos.

Capítulo 1

Elementos del sistema inmunitario y sus funciones en la defensa del organismo

La inmunología es el estudio de los mecanismos fisiológicos que el ser humano y otros animales utilizan para defender su cuerpo contra la invasión por otros organismos. Los orígenes de ese estudio se encuentran en la base de la práctica médica y en observaciones históricas de que las personas que sobrevivían a los embates de una enfermedad epidémica no eran afectadas cuando se enfrentaban a la misma enfermedad en una ocasión posterior: se habían hecho **inmunes** a la infección. Las enfermedades infecciosas son causadas por microorganismos, que tienen la ventaja de reproducirse y evolucionar mucho más rápido que sus huéspedes humanos. Durante el transcurso de una infección, el microorganismo puede invadir con enormes poblaciones de individuos de su especie a un *Homo sapiens* individual. En respuesta, el cuerpo humano hace una gran inversión en células dedicadas a la defensa, que en conjunto forman el **sistema inmunitario**.

El sistema inmunitario es crucial para la supervivencia humana. Si dicho sistema no funciona, incluso infecciones menores pueden tornarse incontrolables y resultar letales. En ausencia de tratamiento intensivo, los niños que nacen sin un sistema inmunitario funcional mueren en una fase temprana a causa de los efectos de infecciones comunes. Sin embargo, aun con un sistema inmunitario normal, todos los seres humanos padecen enfermedades infecciosas, en especial en la niñez. Esto se debe a que dicho sistema tarda tiempo en adquirir su plena capacidad de respuesta a los microorganismos invasores y durante ese tiempo el invasor puede multiplicarse y causar enfermedad. Para conferir **inmunidad** que proteja contra una enfermedad en el futuro, el sistema inmunitario debe primero combatir al microorganismo. Esto coloca a las personas en el riesgo máximo durante su primera infección por un microorganismo y en ausencia de la medicina moderna, provoca sustancial mortalidad infantil, como se observa en los países en vías de desarrollo. Si poblaciones enteras se ven ante una infección completamente nueva el resultado puede ser catastrófico, como ocurrió luego de 1492, cuando multitudes de indígenas

americanos murieron a causa de enfermedades europeas a las que se expusieron de manera repentina. En la actualidad, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) causado por éste tienen un impacto trágico similar en las poblaciones de varios países africanos.

En medicina, el máximo triunfo de la inmunología ha sido la **vacunación** o **inmunización**, un procedimiento por el cual se previene una enfermedad grave mediante la exposición previa al agente infeccioso en una forma incapaz de causar enfermedad. La vacunación da la oportunidad para que el sistema inmunitario adquiera la experiencia necesaria a fin de emitir una respuesta protectora con poco riesgo para la salud o la vida. La vacunación se usó por primera vez contra la viruela, una enfermedad viral que alguna vez devastó poblaciones y dejó desfigurados a los sobrevivientes. En Asia, por siglos se habían usado pequeñas cantidades de virus de la viruela para inducir inmunidad protectora antes de 1721, posteriormente Lady Mary Wortley Montagu llevó el método a Europa occidental. Más tarde, en 1796, el médico rural inglés Edward Jenner demostró cómo la inoculación con el virus de la pústula vacuna (o pústula mamaria de la vaca) confería protección contra el virus de la viruela, con el que está emparentado, en lo que constituye un método menos peligroso que los anteriores. Jenner llamó a este procedimiento *vacunación,* para hacer referencia a la *vaccinia* o viruela bovina, que es la enfermedad leve producida por el virus de la viruela vacuna y suele dársele el crédito por su invención. Desde esa época, la vacunación ha reducido de manera impresionante la incidencia de la viruela en el mundo; los últimos casos observados por médicos ocurrieron en el decenio de 1970 (figura 1-1).

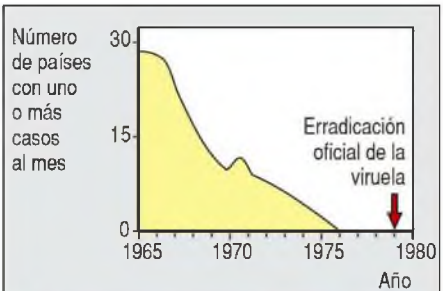

Número de países con uno o más casos al mes
30
15
0
Erradicación oficial de la viruela
1965
1970
1975
1980
Año

Figura 1-1 Erradicación de la viruela mediante vacunación. Parte superior: la vacunación contra la viruela se inició en 1796. En 1979, luego de tres años en que no se registraron casos de viruela, la Organización Mundial de la Salud anunció que el virus había sido erradicado. Desde entonces ha disminuido de manera continua la proporción de la humanidad que se ha vacunado contra la viruela o que ha adquirido inmunidad por la infección. El resultado es que la población humana es cada vez más vulnerable si el virus volviera a surgir ya sea de manera natural o como resultado de un acto deliberado de malevolencia humana. Parte inferior: fotografía de un niño con viruela y su madre inmune. El exantema distintivo de la viruela aparece unas dos semanas después de la exposición al virus. Fotografía cortesía de la Organización Mundial de la Salud.

Se han producido vacunas eficaces para sólo una fracción de los agentes patógenos y algunas tienen disponibilidad limitada debido a su costo. Muchas de las vacunas usadas ampliamente se desarrollaron por primera vez hace muchos años por un proceso de ensayo y error, cuando se sabía poco acerca del funcionamiento del sistema inmunitario. Este proceso ya no es tan exitoso para el desarrollo de nuevas vacunas, quizá porque ya se han producido todas las que son fáciles de obtener. Se está generando una mejor comprensión de los mecanismos de la respuesta inmunitaria y con esto surgen nuevas ideas para el desarrollo de vacunas contra infecciones e incluso otros tipos de enfermedades como el cáncer. En la actualidad se sabe mucho sobre los componentes moleculares y celulares del sistema inmunitario. La investigación actual se encamina a comprender las aportaciones de estos componentes inmunitarios al combate de las infecciones. El conocimiento se utiliza para hallar nuevas maneras de manipular el sistema inmunitario a fin de prevenir las respuestas inmunitarias (inmunorreacciones) indeseables que causan alergias, enfermedades autoinmunitarias y rechazo de órganos trasplantados.

En este capítulo se consideran primero los microorganismos que infectan al ser humano y luego las defensas que deben superar para iniciar y propagar una infección. Se describirán las células y los tejidos individuales del sistema inmunitario, así como el modo en que integran sus funciones con el resto del cuerpo humano. La primera línea de defensa es la inmunidad innata, que incluye barreras físicas y químicas contra la infección y respuestas listas para combatir las infecciones cuando apenas inician. La mayoría de las enfermedades infecciosas son contenidas por estos mecanismos; sin embargo, cuando éstos fallan, entran en acción las defensas más flexibles y potentes de la respuesta inmunitaria adaptativa (o adquirida). La inmunorreacción adaptativa actúa de manera específica y se elabora y refina en el transcurso de la infección. Cuando es exitosa elimina la infección y proporciona inmunidad prolongada que impide su recurrencia.

1-1 Numerosos microorganismos comensales habitan el cuerpo humano sano

El principal objetivo del sistema inmunitario es proteger al organismo contra enfermedades infecciosas. En el ser humano, la mayoría de éstas son causadas por microorganismos más pequeños que una sola célula humana. Tanto para los microorganismos benéficos como para los peligrosos, el cuerpo humano constituye un vasto ambiente rico en recursos donde vivir, alimentarse y reproducirse. Más de 1000 especies de microbios viven en el intestino de un ser humano saludable y constituyen alrededor de 4.5 kg del peso corporal; se les llama **especies comensales** (*comensal* significa "que come en la misma mesa"). La comunidad de especies microbianas que viven en un nicho ecológico dado del cuerpo humano (piel, boca, intestino o vagina) se denomina **microbiota,** por ejemplo, la "microbiota intestinal". Muchas de estas especies aún no se estudian lo suficiente, porque no es posible inducirlas a reproducirse en el laboratorio y sólo lo hacen en las condiciones especiales de sus huéspedes humanos.

Los animales han evolucionado junto con sus especies comensales y en el proceso se han hecho tanto tolerantes como dependientes de ellas. Los organismos comensales favorecen la nutrición humana al procesar el alimento digerido y producir varias vitaminas. También protegen contra enfermedades, porque su presencia ayuda a impedir la colonización por microorganismos patógenos. Por ejemplo *Escherichia coli* una de las principales bacterias de la flora intestinal de los mamiferos, además de competir por el espacio, secreta proteínas antibacterianas denominadas colicinas.

Cuando un paciente con una infección bacteriana recibe un tratamiento con antibióticos, gran parte de la flora intestinal normal es destruida junto con las bacterias patógenas. Después de tal tratamiento, el cuerpo es recolonizado por una nueva población de microorganismos; en tal situación es posible que se establezcan bacterias patógenas oportunistas, como *Clostridium difficile* y causen más enfermedad que la infección original y a veces hasta la muerte (figura 1-2). *C. difficile* produce una toxina que causa diarrea y, en algunos casos, un trastorno gastrointestinal más grave llamado colitis seudomembranosa.

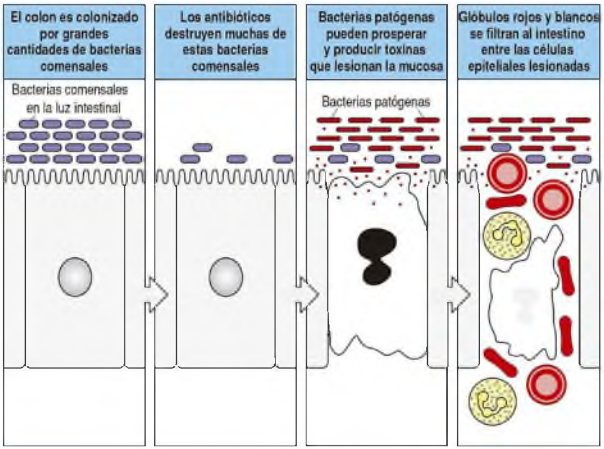


Figura 1-2 Los tratamientos con antibióticos alteran la ecología natural del colon. Cuando se administran antibióticos por vía oral para contrarrestar una infección bacteriana, las poblaciones colónicas de bacterias comensales benéficas también son diezmadas. Esto da la oportunidad a cepas de bacterias patógenas de poblar el colon y causar más enfermedad. *Clostridium difficile* es un ejemplo de tal bacteria; produce una toxina que causa diarrea intensa en pacientes tratados con antibióticos. Las infecciones por *C. difficile* adquiridas en hospitales son una causa creciente de muerte entre pacientes ancianos.

1-2 Los patógenos son microorganismos infecciosos que causan enfermedades

Cualquier organismo capaz de producir enfermedad se conoce como **patógeno**. Esta definición abarca no sólo microorganismos como el virus de la influenza o el bacilo de la tifoidea, que suelen causar enfermedad si ingresan en el cuerpo, sino también otros capaces de colonizar el cuerpo humano sin producir efectos adversos gran parte del tiempo y que sólo producen enfermedad si las defensas del cuerpo están debilitadas o si el microorganismo ingresa en el lugar "equivocado". Los microorganismos de esta clase se conocen como **patógenos oportunistas**.

Los patógenos pueden clasificarse en cuatro tipos: **bacterias**, **virus** y **hongos**, cada uno de los cuales incluye microorganismos relacionados entre sí y **parásitos** internos (endoparásitos), un grupo menos coherente que constituye una colección heterogénea de protozoarios unicelulares e invertebrados. En este libro se consideran las funciones del sistema inmunitario del ser humano principalmente en el contexto del control de infecciones. En el caso de algunos patógenos tal control requiere de su eliminación completa, pero en el de otros, basta con limitar el número y la localización de la población del patógeno dentro del hospedador humano. En la figura 1-3 se ilustra la variedad de formas de los cuatro tipos de patógenos. En la figura 1-4 se da una lista de enfermedades infecciosas comunes o bien conocidas y los patógenos que las causan. En el resto del libro se hará referencia a muchas de estas enfermedades y los problemas que plantean para el sistema inmunitario.

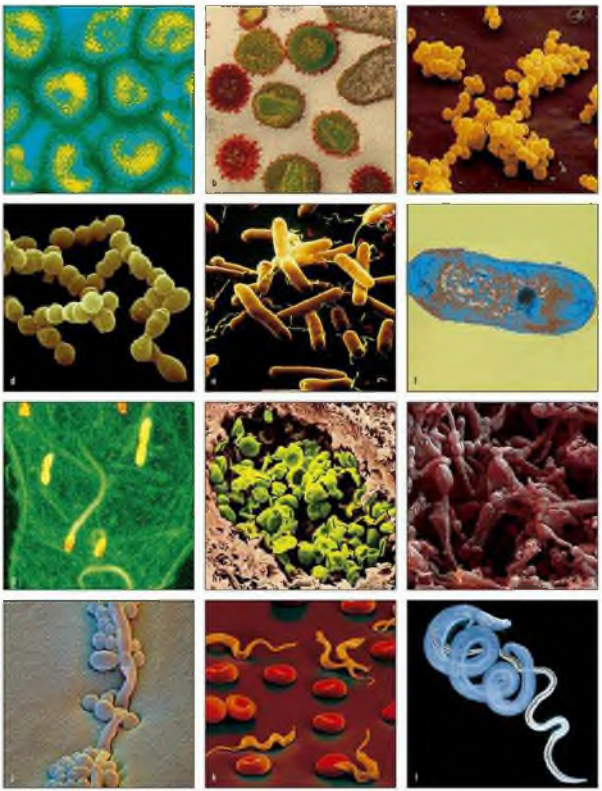


Figura 1-3 Muchos microorganismos distintos pueden ser patógenos para el ser humano. a) Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causal del SIDA. b) Virus de la gripe. c) *Staphilococcus aureus*, una bacteria que coloniza la piel humana, es la causa común de los furúnculos y también puede producir intoxicación alimentaria. d) *Streptococcus pneomoniae*, es el principal causal de neumonía y también causa con frecuencia meningitis en niños y ancianos. e) *Salmonella enteritidis*, bacteria que es causa común de intoxicación alimentaria. f) *Mycobacterium*

tuberculosis, bacteria que causa la tuberculosis. g) Célula humana (en verde) que contiene *Listeria monocytogenes* (en amarillo), bacteria capaz de contaminar alimentos procesados y producir listeriosis en embarazadas e individuos inmunodeprimidos. h) *Pneumocystis jiroveci*, hongo oportunista que infecta pacientes con SIDA y otros sujetos inmunodeprimidos. Las células fúngicas (en verde) se encuentran en el tejido pulmonar. i) *Epidermophyton floccosum*, el hongo que causa la tiña. j) El hongo *Candida albicans*, habitante normal del cuerpo humano que ocasionalmente produce candidosis e infecciones sistémicas más graves. k) Eritrocitos y *Tripanosoma brucei* (en anaranjado), protozoario que causa la tripanosomosis africana o enfermedad del sueño. l) *Schistosoma mansoni*, helminto que causa la esquistosomosis. Se ilustran las formas de duela sanguínea intestinal adulta: el macho es grueso y azul, la hembra delgada y blanca. Todas las imágenes son micrografías electrónicas con color superpuesto, excepto (l), que es una micrografía óptica.

Tipo	Enfermedad	Patógeno	Clasificación general*	Vía de infección
Virus	Síndrome respiratorio agudo grave	Virus del SARS	Coronavirus	Mucosa bucal, respiratoria, ocular
	Encefalitis del Nilo Occidental	Virus del Nilo Occidental	Flavivirus	Picadura de un mosquito infectado
	Fiebre amarilla	Virus de la fiebre amarilla	Flavivirus	Picadura de un mosquito infectado (Aedes aegypti)
	Hepatitis B	Virus de la hepatitis B	Hepadnavirus	Transmisión sexual; sangre infectada
	Varicela	Virus de varicela-zóster	Herpesvirus	Bucal, respiratoria
	Mononucleosis	Virus de Epstein-Barr	Herpesvirus	Bucal, respiratoria
	Gripe	Virus de la gripe	Ortomixovirus	Bucal, respiratoria
	Sarampión	Virus del sarampión	Paramixovirus	Bucal, respiratoria
	Paperas	Virus de las paperas	Paramixovirus	Bucal, respiratoria
	Poliomielitis	Virus de la poliomielitis	Picornavirus	Bucal
	Ictericia	Virus de la hepatitis A	Picornavirus	Bucal
	Viruela	Virus de la variola	Poxvirus	Bucal, respiratoria
	SIDA	Virus de la inmunodeficiencia humana	Retrovirus	Transmisión sexual, sangre infectada
	Rabia	Virus de la rabia	Rabdovirus	Mordedura de un animal infectado
	Resfriado común	Rinovirus	Rinovirus	Nasal

	Diarrea	Rotavirus	Rotavirus	Bucal
	Rubéola	Virus de la rubéola	Togavirus	Bucal, respiratoria
Bacterias	Tracoma	*Chlamydia trachomatis*	Clamidios	Mucosa bucal, respiratoria, ocular
	Disentería bacilar	*Shigella flexneri*	Bacilos gramnegativos	Bucal
	Intoxicación alimentaria	*Salmonella enteritidis*, S. typhimurium	Bacilos gramnegativos	Bucal
	Peste	*Yersinia pestis*	Bacilos gramnegativos	Mordedura de una pulga infectada, respiratoria
	Tularemia	*Pasteurella tularensis*	Bacilos gramnegativos	Manejo de animales infectados
	Tifoidea	*Salmonella typhi*	Bacilos gramnegativos	Bucal
	Gonorrea	*Neisseria gonorrhoeae*	Cocos gramnegativos	Transmisión sexual
	Meningitis meningocócica	*Neisseria meningitidis*	Cocos gramnegativos	Bucal, respiratoria
	Meningitis, neumonía	*Haemophilus influenzae*	Cocobacilos gramnegativos	Bucal, respiratoria
	Enfermedad de los legionarios	*Legionella pneumophila*	Cocobacilos gramnegativos	Inhalación de aerosol contaminado
	Tos ferina	*Bordetella pertussis*	Cocobacilos gramnegativos	Bucal, respiratoria
	Cólera	*Vibrio cholerae*	Vibriones gramnegativos	Bucal
	Carbunco	*Bacillus anthracis*	Bacilos grampositivos	Bucal, respiratoria por contacto con esporas
	Difteria	*Corynebacterium diphtheriae*	Bacilos grampositivos	Bucal, respiratoria
	Tétanos	*Clostridium tetani*	Bacilos grampositivos (anaeróbicos)	Herida infectada
	Furúnculos, infecciones de heridas	*Staphylococcus aureus*	Cocos grampositivos	Heridas; bucal, respiratoria
	Neumonía, escarlatina	*Streptococcus pneumoniae*	Cocos grampositivos	Bucal, respiratoria
	Amigdalitis	*Streptococcus pyogenes*	Cocos grampositivos	Bucal, respiratoria
	Lepra	*Mycobacterium leprae*	Micobacterias	Gotitas respiratorias infectadas
	Tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*	Micobacterias	Bucal, respiratoria

	Enfermedad respiratoria	*Mycoplasma pneumoniae*	Micoplasmas	Bucal, respiratoria
	Tifo	*Rickettsia prowazekii*	Rickettsios	Mordedura de garrapata infectada
	Enfermedad de Lime	*Borrelia burgdorferi*	Espiroquetas	Mordedura de garrapata de los ciervos infectada
	Sífilis	*Treponema pallidum*	Espiroquetas	Transmisión sexual
Hongos	Aspergilosis	*Aspergillus spp.*	Ascomicetos	Patógeno oportunista, inhalación de esporas
	Pie de atleta	*Tinea pedis*	Ascomicetos	Contacto físico
	Candidosis, estomatomicosis	*Candida albicans*	Ascomicetos (levaduras)	Patógeno oportunista, flora residente
	Neumonía	*Pneumocystis jiroveci*	Ascomicetos	Patógeno oportunista, flora pulmonar residente
Protozoarios	Leishmaniosis	*Leishmania major*	Protozoarios	Picadura de una mosca de las dunas infectada
	Paludismo	*Plasmodium falciparum*	Protozoarios	Picadura de un mosquito infectado
	Toxoplasmosis	*Toxoplasma gondii*	Protozoarios	Bucal, por material infectado
	Tripanosomosis	*Trypanosoma brucei*	Protozoarios	Picadura de una mosca tsetsé infectada
Helmintos (gusanos)	Ascariosis	*Ascaris lumbricoides*	Nematodos (gusanos redondos)	Bucal, por material infectado
	Esquistosomosis	*Schistosoma mansoni*	Trematodos	A través de la piel, al bañarse en aguas infectadas
Protozoarios	Leishmaniosis	*Leishmania major*	Protozoarios	Picadura de una mosca de las dunas infectada
	Paludismo	*Plasmodium falciparum*	Protozoarios	Picadura de un mosquito infectado
	Toxoplasmosis	*Toxoplasma gondii*	Protozoarios	Bucal, por material infectado
	Tripanosomosis	*Trypanosoma brucei*	Protozoarios	Picadura de una mosca tsetsé infectada
Helmintos (gusanos)	Ascariosis	*Ascaris lumbricoides*	Nematodos (gusanos redondos)	Bucal, por material infectado
	Esquistosomosis	*Schistosoma mansoni*	Trematodos	A través de la piel, al bañarse en aguas infectadas

Figura 1-4 Diversos microorganismos causan enfermedad al ser humano. Los microorganismos patógenos comprenden cuatro tipos principales: virus, bacterias, hongos y parásitos (en particular protozoarios y gusanos). Se enumeran algunos ejemplos importantes de cada categoría junto con la enfermedad que causan. *Las clasificaciones dadas sólo se presesentan como una guía y no tienen rigor taxonómico; en el caso de los virus se presentan familias, así como grupos generales usados a menudo en bacteriología médica para las bacterias y divisiones taxonómicas superiores para hongos y parásitos. Los términos gramnegativo y grampositivo se refieren a si se tiñen o no se tiñen las bacterias; las bacterias grampositivas se tiñen de púrpura con la tinción de Gram, no así las gramnegativas.

En el transcurso del tiempo evolutivo, la relación entre un patógeno y sus huéspedes humanos inevitablemente cambia, lo cual afecta la gravedad de la enfermedad producida. La mayoría de los organismos patógenos ha adquirido adaptaciones especiales que les permiten invadir a sus huéspedes, multiplicarse en ellos y ser transmitidos. Sin embargo, rara vez beneficia al microorganismo la muerte rápida de su huésped, porque esto destruye tanto su hogar como su fuente de alimento. En consecuencia, aquellos organismos con el potencial de causar enfermedad grave y rápidamente letal a menudo tienden a evolucionar hacia una posición intermedia respecto a sus huéspedes. De manera complementaria, las poblaciones humanas han desarrollado un grado de resistencia genética integrada a organismos patógenos comunes, además de adquirir inmunidad de por vida a enfermedades endémicas. Las enfermedades endémicas son aquellas que, como el sarampión, la varicela y el paludismo, son omnipresentes en una población dada y a las cuales la mayoría de las personas se exponen en la niñez. Debido a la interacción entre huésped y patógeno, la naturaleza y la gravedad de las enfermedades infecciosas en la población humana se encuentran en continuo cambio.

La gripe es un buen ejemplo de enfermedad viral común que, si bien tiene síntomas graves, suele ser superada por el sistema inmunitario. La fiebre, el dolor y la lasitud que acompañan a la infección pueden ser abrumadores y resulta difícil imaginar cómo podría un individuo vencer a sus enemigos o depredadores en el clímax de un brote de gripe. Con todo, a pesar de la gravedad de los síntomas, la mayoría de las cepas del virus de la gripe no representan mayor peligro para las personas sanas en poblaciones donde la gripe es endémica. Las personas con los medios para abrigarse, bien nutridas y por lo demás sanas, suelen recuperarse en un par de semanas y dan por descontado que su sistema inmunitario realizará esta tarea. En contraste, los patógenos nuevos para la población humana a menudo causan una gran mortandad entre los infectados: de 60 a 70% en el caso del virus del ébola.

1-3 La piel y las superficies mucosas constituyen barreras contra la infección

La piel es la primera defensa del organismo contra la infección. Forma una fuerte barrera impenetrable de **epitelio**, protegido por capas de células queratinizadas. Epitelio es un nombre general para las capas de células que recubren la superficie externa y las cavidades internas del cuerpo. A veces la piel recibe lesiones físicas como heridas, quemaduras o procedimientos quirúrgicos que exponen los tejidos blandos y los dejan vulnerables a las infecciones. Antes de que se adoptaran procedimientos antisépticos en el siglo XIX, la cirugía era un asunto muy peligroso, principalmente a causa de las infecciones potencialmente letales que las operaciones introducían. Por la misma razón, muchos más soldados han muerto por infecciones adquiridas en el campo de batalla que por los efectos directos de la guerra. Irónicamente, la necesidad de acciones bélicas cada vez más complejas y de mayor alcance ha sido la principal fuerza impulsora de mejoras en la cirugía y la medicina. Como un ejemplo tomado de la inmunología, las quemaduras sufridas por los pilotos de combate durante la Segunda Guerra Mundial estimularon la realización de estudios sobre trasplante de piel, los cuales llevaron directamente a comprender la base celular de la respuesta inmunitaria.

En continuidad con la piel están los epitelios que recubren las vías respiratorias, digestivas y urogenitales (figura 1-5). En estas superficies internas, la piel impermeable cede su lugar a tejidos especializados en la comunicación con el ambiente que son más vulnerables a la invasión microbiana. Tales superficies se conocen como **mucosas** ya que de manera continua son bañadas por el **moco** que secretan. Esta espesa capa de fluido contiene glucoproteínas, proteoglucanos y enzimas que protegen las células epiteliales contra daños y ayudan a limitar la infección. En las vías respiratorias el moco es retirado de manera continua por la acción de células epiteliales dotadas de cilios y es repuesto por células caliciformes que lo secretan. De este modo, la mucosa respiratoria se limpia de manera continua de material indeseable, incluidos microorganismos infecciosos que han sido inhalados.

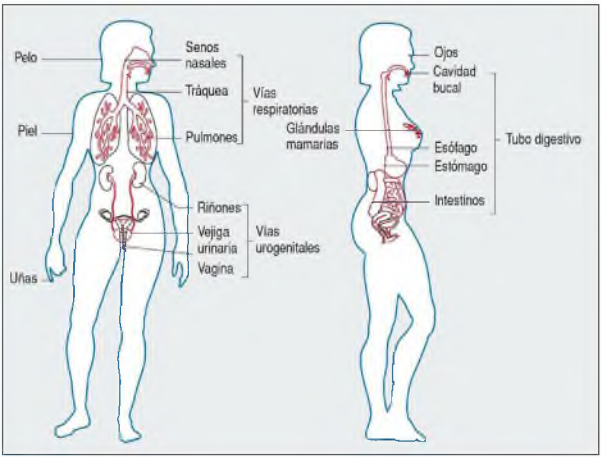


Figura 1-5 Barreras físicas que separan el organismo del ambiente externo. En estas imágenes de una mujer, las barreras a la infección como la piel, pelo y uñas se muestran en azul y las membranas mucosas, más vulnerables, en rojo.

Todas las superficies epiteliales también secretan sustancias antimicrobianas. El sebo secretado por las glándulas sebáceas presentes en los folículos pilosos contiene ácidos grasos y ácidos lácticos, los cuales inhiben la proliferación bacteriana en la superficie de la piel. Todos los epitelios producen péptidos antimicrobianos que destruyen bacterias, hongos y virus envueltos al dañar sus membranas, paredes o cápside. Las lágrimas y la saliva contienen lisozima, una enzima que destruye bacterias al degradar sus paredes celulares. Los microorganismos también son detenidos por los ambientes ácidos del estómago, vagina y piel.

Las defensas fijas de la piel y las mucosas constituyen barreras mecánicas, químicas y microbiológicas que impiden el acceso de la mayoría de los patógenos a las células y los tejidos del cuerpo. Cuando estas barreras son superadas y los patógenos ingresan a los tejidos del cuerpo, las defensas fijas del sistema inmunitario innato entran en acción.

1-4 La respuesta inmunitaria innata produce inflamación en el sitio infectado

Las cortaduras, abrasiones, mordeduras y heridas constituyen vías por las cuales los patógenos pueden penetrar la piel. Tocar, frotar, picar y hurgar ojos, nariz y boca ayudan a los patógenos a superar las superficies mucosas, al igual que respirar aire contaminado, comer alimentos contaminados y estar cerca de personas infectadas. Con pocas excepciones, las infecciones permanecen altamente localizadas y se extinguen en pocos días sin dejar enfermedad o discapacidad. Tales infecciones son controladas por la **respuesta inmunitaria**, que está lista para reaccionar con rapidez. Esta respuesta consta de dos partes (figura 1-6). Primero está el reconocimiento de la presencia de un patógeno; en ello participan proteínas solubles y receptores de superficie celular que se unen ya sea al patógeno y sus productos, o a células y proteínas séricas humanas. Una vez que éste ha sido reconocido, la segunda parte de la respuesta implica la ejecución de **mecanismos efectores** que lo destruyen y eliminan. Los mecanismos efectores son aportados por **células efectoras** de diversos tipos, las cuales fagocitan ("engullen") bacterias, destruyen células infectadas por virus, o atacan protozoarios parásitos y por una batería de proteínas séricas llamadas en conjunto **complemento,** que ayudan a las células efectoras marcando a los patógenos con señales moleculares pero que también atacan por sí mismas a los patógenos. Todas estas defensas constituyen la **inmunidad innata**. La palabra "innata" se refiere a las características con las que nace una persona y la inmunidad innata abarca una serie de respuestas genéticamente programadas que puede movilizarse de inmediato ante una infección. Muchas familias de proteínas receptoras contribuyen al reconocimiento de los patógenos en la respuesta inmunitaria innata. Son de tipos estructurales distintos y se unen a ligandos químicamente diversos: péptidos, proteínas, glucoproteínas, proteoglucanos, peptidoglucano, carbohidratos, glucolípidos, fosfolípidos y ácidos nucleicos.

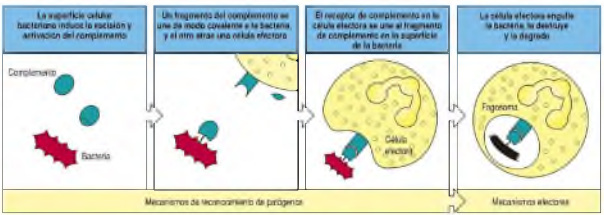


Figura 1-6 La respuesta inmunitaria implica el reconocimiento de los patógenos seguido por su destrucción. Casi todos los componentes del sistema inmunitario contribuyen a los mecanismos para el reconocimiento de patógenos o su destrucción, o a los mecanismos para la comunicación entre estas dos actividades. Esto se ilustra aquí mediante un proceso fundamental empleado para librarse de los patógenos. Algunas proteínas séricas del sistema del complemento (en turquesa) se activan en presencia de un patógeno (en rojo) para formar un enlace covalente entre un fragmento de proteína del complemento y el patógeno. El fragmento del complemento unido marca el patógeno como peligroso. El fragmento soluble del complemento atrae a un leucocito fagocítico al sitio de activación del complemento. Esta célula efectora tiene un receptor de superficie que se une al fragmento de complemento enlazado al patógeno. El receptor y su ligando unido son captados por la célula mediante fagocitosis, lo cual coloca al patógeno en una vesícula intracelular llamada fagosoma, donde es destruido. Un fagocito es una célula que come; "fago" proviene de la palabra griega que significa comer.

Una infección que típicamente sería controlada por la inmunidad innata es, por ejemplo, la que experimentaría un aficionado a la patineta al intentar una acrobacia en una acera y caer. Al volver a casa la persona se lavaría el raspón para eliminar la mayor parte de la suciedad y los patógenos que contiene. Algunas de las bacterias que quedaran en la herida comenzarían a dividirse y establecer una infección. Las células y proteínas del tejido dañado reconocen la presencia de bacterias y las células liberan proteínas solubles llamadas **citocinas,** las cuales interactúan con otras células para desencadenar la respuesta inmunitaria innata. El efecto global de esta última es inducir un estado de **inflamación** en el tejido infectado. El concepto de inflamación es antiguo en la medicina y tradicionalmente se ha definido por medio de las palabras latinas **calor**, **dolor**, **rubor y tumor**. Estos síntomas, que son parte de la experiencia cotidiana, no se deben a la infección misma, sino a la respuesta del sistema inmunitario al patógeno.

Las citocinas inducen la dilatación local de los capilares sanguíneos, lo cual, al incrementar el riego sanguíneo, hace que la piel se caliente y enrojezca. La dilatación vascular (vasodilatación) deja espacios entre las

células del **endotelio**, la delgada capa de epitelio especializado que recubre el interior de los vasos sanguíneos. Esto hace al endotelio permeable e incrementa la fuga de plasma sanguíneo hacia el tejido conjuntivo. El aumento del volumen de líquido local produce **edema** o hinchazón, que ejerce presión en las terminaciones nerviosas y causa dolor. Las citocinas también cambian las propiedades adhesivas del endotelio vascular y facilitan la fijación de los leucocitos y su paso de la sangre al tejido inflamado (figura 1-7). Los glóbulos blancos o leucocitos, que suelen estar presentes en los tejidos inflamados y liberar sustancias que contribuyen a la inflamación, se denominan **células inflamatorias**. La infiltración de células en el tejido inflamado incrementa la hinchazón y algunas de las moléculas que ellas liberan contribuyen al dolor. El beneficio del malestar y la deformidad causados por la inflamación permiten el transporte rápido y masivo de células y moléculas del sistema inmunitario al tejido infectado. Los mecanismos de la inmunidad innata se analizan en los capítulos 2 y 3.

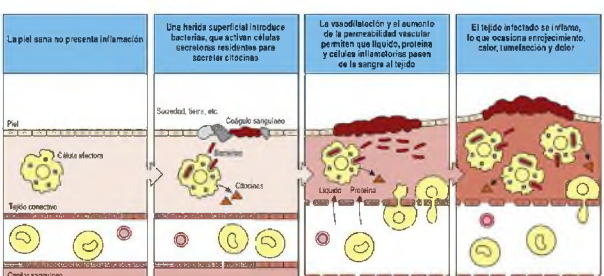


Figura 1-7 Los mecanismos de inmunidad innata crean un estado de inflamación en los sitios infectados. Se ilustran los sucesos que siguen a una abrasión de la piel. Bacterias invaden el tejido conjuntivo subyacente y estimulan la respuesta de inmunidad innata.

1-5 La respuesta inmunitaria adaptativa se suma a una reacción inmunitaria continua

Los seres humanos se exponen día a día a los patógenos. La intensidad de la exposición y la diversidad de los patógenos encontrados aumentan con la vida en ciudades muy pobladas y el flujo diario de personas y patógenos en los aeropuertos internacionales. A pesar de esta exposición, la inmunidad innata mantiene saludables a la mayoría de las personas casi todo el tiempo. Con todo, algunas infecciones vencen a la respuesta inmunitaria innata, lo cual es más probable en personas desnutridas, en malas condiciones de vivienda, privadas de sueño o estresadas de alguna otra manera. Cuando esto ocurre, la respuesta inmunitaria innata actúa para frenar la propagación de la infección al tiempo que emplaza leucocitos llamados **linfocitos**, los cuales aumentan la potencia y concentración de la reacción inmunitaria. Su aporte a la defensa es la **respuesta inmunitaria adaptativa**. Se llama así porque se organiza en torno a una infección ya presente y se adapta a las peculiaridades del patógeno infectante. De este modo, la **inmunidad adaptativa** duradera que se desarrolla contra un patógeno constituye una defensa altamente especializada que es de poca utilidad contra la infección por un patógeno distinto. La inmunidad adaptativa evolucionó sólo en los vertebrados y en estas especies complementa los mecanismos de la inmunidad innata que los vertebrados comparten con otros animales invertebrados.

Los mecanismos efectores de la respuesta inmunitaria adaptativa son similares a los de la respuesta inmunitaria innata; la principal diferencia radica en los receptores de superficie celular empleados por los linfocitos para reconocer a los patógenos (figura 1-8). Los receptores de la inmunidad innata abarcan muchos tipos distintos. Cada uno reconoce características compartidas por grupos de patógenos y no son específicas para un patógeno en particular. En contraste, los linfocitos reconocen a los patógenos usando receptores de superficie celular de un solo tipo molecular. Sin embargo, estas proteínas pueden elaborarse en miles de millones de versiones distintas, cada una capaz de unirse a un ligando distinto. Esto significa que la respuesta de inmunidad adaptativa puede hacerse específica para un patógeno particular al usar sólo aquellos receptores de linfocitos que se unen al patógeno infectante. Los receptores de linfocitos no están codificados por genes convencionales, sino por genes que se cortan, dividen y modifican durante el desarrollo del

linfocito. De esta forma, cada linfocito se programa para elaborar una variante del tipo receptor básico, pero entre la población de linfocitos se representan miles de millones de diferentes variantes de receptor.

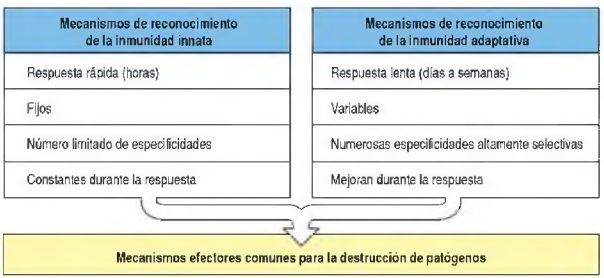


Figura 1-8 Principales características de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

Durante la infección, sólo aquellos linfocitos que portan receptores que reconocen el patógeno infectante son seleccionados para participar en la respuesta adaptativa. Éstos proliferan entonces y se diferencian para producir grandes cantidades de células efectoras específicas para el patógeno (figura 1-9). Estos procesos, que seleccionan un pequeño subgrupo de linfocitos para que proliferen y se diferencien en linfocitos efectores, se denominan **selección clonal** y **expansión clonal**, respectivamente. Cuando ocurren, el beneficio de una respuesta inmunitaria adaptativa sólo comienza a advertirse alrededor de una semana después de haberse iniciado la infección.

Figura 1-9 Selección de linfocitos por un patógeno. Parte superior: durante su desarrollo a partir de una célula progenitora (en gris), un linfocito es programado para producir una sola especie de receptor de superficie celular que reconoce una estructura molecular específica. Cada linfocito produce un receptor de diferente especificidad, de modo que la población de linfocitos circulantes incluye muchos millones de tipos de receptores, todos los cuales reconocen diferentes estructuras,

lo que permite el reconocimiento de todos los posibles patógenos. Mediante diferentes colores se representan linfocitos con diferentes especificidades de receptor. Parte intermedia: en caso de infección por un patógeno dado, sólo un pequeño subgrupo de linfocitos (representado por el centro amarillo) tendrá receptores que se unan al patógeno o sus componentes. Parte inferior: estos linfocitos son estimulados para dividirse y diferenciarse, con lo cual producen una población expandida de células efectoras a partir de cada linfocito que se unió al patógeno.

El valor de la respuesta inmunitaria adaptativa es bien ilustrado por la gripe, que es una infección viral de las células epiteliales de las vías respiratorias inferiores. Los síntomas debilitantes comienzan 3 o 4 días después del inicio de la infección, cuando el virus ha comenzado a superar la respuesta inmunitaria innata. La enfermedad persiste por 5 a 7 días mientras la respuesta inmunitaria adaptativa se organiza y entra en funcionamiento. En cuanto esta última toma el control, la fiebre cede y la disminución gradual de la convalecencia comienza en la segunda semana después de la infección.

Algunos de los linfocitos seleccionados durante una respuesta inmunitaria adaptativa persisten en el organismo y proporcionan **memoria inmunitaria** a largo plazo respecto al patógeno. Estas células de memoria permiten que encuentros posteriores con el mismo patógeno induzcan una respuesta inmunitaria adaptativa más intensa y rápida, que acaba con la infección cursando incluso con una enfermedad mínima. La inmunidad adaptativa confiere memoria inmunitaria que también se denomina **inmunidad adquirida** o **inmunidad protectora**. En el caso de algunos patógenos como el virus del sarampión, una infección puede ofrecer inmunidad por decenios, mientras que en el caso de la gripe el efecto parece ser menos prolongado. Ello no se debe a una deficiencia de la memoria inmunitaria, sino a que el virus de la gripe cambia anualmente para escapar a la inmunidad adquirida por sus hospedadores humanos.

La primera vez que se emite una respuesta inmunitaria adaptativa a un patógeno dado se denomina **respuesta inmunitaria primaria**. La segunda ocasión y las ulteriores en que se emite dicha respuesta y cuando se aplica la memoria inmunitaria, se habla de una **respuesta inmunitaria secundaria**. El objetivo de la vacunación es promover memoria inmunitaria a un patógeno, de modo que la infección posterior por el patógeno induzca una respuesta adaptativa intensa y rápida. Dado que todas las respuestas inmunitarias adaptativas dependen de una inmunorreacción innata, las vacunas deben inducir tanto respuestas inmunitarias innatas como adaptativas.

1-6 La inmunidad adaptativa se comprende mejor que la innata

Es difícil estimar la proporción de las infecciones que son eliminadas con éxito por la inmunidad innata, debido principalmente a que dichas infecciones se controlan antes de que hayan causado síntomas lo suficientemente graves para llamar la atención de la persona o su médico. De manera intuitiva, parece factible que la proporción sea grande, dada la capacidad del cuerpo humano de albergar enormes poblaciones de microorganismos residentes sin que éstos causen síntomas de enfermedad. La importancia de la inmunidad innata también está implícita en la rareza de las deficiencias hereditarias de los mecanismos inmunitarios y el considerable menoscabo de la protección cuando estas deficiencias llegan a ocurrir (figura 1-10).

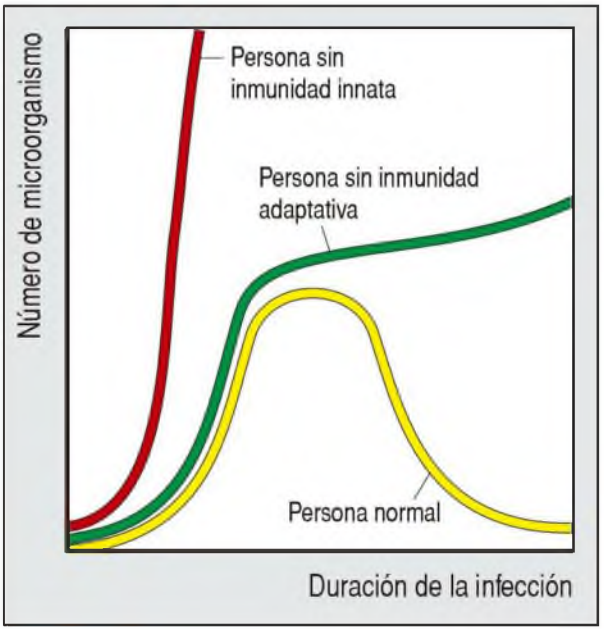


Figura 1-10 Beneficios de contar tanto con inmunidad innata como con inmunidad adaptativa. En individuos normales, una infección primaria es eliminada del cuerpo por los efectos combinados de la inmunidad innata y la adaptativa (línea amarilla). En una persona que carece de inmunidad innata, ocurre infección descontrolada porque la respuesta inmunitaria adaptativa no puede comenzar a actuar sin una respuesta innata previa (línea roja). En una persona que carece de respuestas inmunitarias adaptativas, la infección es contenida inicialmente por la inmunidad innata pero no es posible eliminarla del organismo (línea verde).

Una buena parte de la práctica médica se dedica a la pequeña proporción de infecciones que la inmunidad innata no puede eliminar y que al propagarse producen enfermedad manifiesta como neumonía, sarampión o gripe y estimulan una respuesta inmunitaria adaptativa. En tales situaciones los médicos tratantes y dicha respuesta inmunitaria trabajan

juntos para lograr la cura de una sociedad que históricamente ha favorecido la investigación científica de la inmunidad adaptativa sobre la innata. En consecuencia, se sabe menos de ésta que de la primera. Hoy que los inmunólogos han advertido que los mecanismos de la inmunidad innata son fundamentales para cada respuesta inmunitaria y están llenando esta brecha en el conocimiento.

1-7 Las células del sistema inmunitario, con sus diferentes funciones, provienen de células troncales hematopoyéticas

Las células del sistema inmunitario son principalmente los glóbulos blancos o **leucocitos** y las células tisulares relacionadas con ellos. Junto con las otras células sanguíneas, son generadas por el organismo en el proceso del desarrollo llamado **hematopoyesis**. Los leucocitos provienen de una célula troncal común llamado **célula troncal hematopoyética pluripotente**, que también da origen a los glóbulos rojos (**eritrocitos**) y a los **megacariocitos**, precursores de las plaquetas. Todos estos tipos celulares, junto con sus células precursoras, se denominan en conjunto **células hematopoyéticas** (figura 1-11). El sitio anatómico de la hematopoyesis cambia con la edad (figura 1-12). En las primeras fases embrionarias, las células sanguíneas se producen primero en el saco vitelino y más tarde en el hígado fetal. Del tercero al séptimo mes de vida fetal, el bazo es el principal sitio de hematopoyesis. Durante el desarrollo de los huesos en los meses cuarto y quinto del crecimiento fetal, la hematopoyesis comienza a trasladarse a la **médula ósea** y hacia el momento del nacimiento, prácticamente éste es el único sitio en que ocurre. En el adulto, la hematopoyesis se realiza de manera principal en la médula ósea del cráneo, costillas, esternón, columna vertebral, pelvis y fémures. Dado que las células sanguíneas viven poco, deben renovarse de manera continua y la hematopoyesis es activa durante toda la vida.

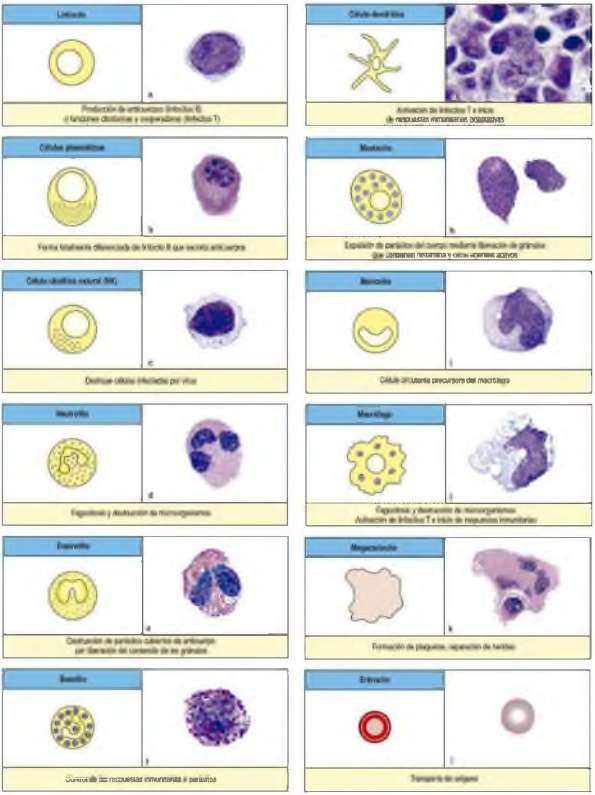


Figura 1-11 Tipos de célula hematopoyética. Los diferentes tipos de células hematopoyéticas se ilustran de manera esquemática y con microfotografías con sus características morfológicas. Se indican también sus principales funciones. En todo el libro se usarán estas representaciones esquemáticas. Los megacariocitos (k) residen en la médula ósea y liberan diminutos paquetes no nucleados de citoplasma rodeado por membrana, los cuales circulan en la sangre y reciben el

nombre de plaquetas. Los glóbulos rojos o eritrocitos (l) son más pequeños que los glóbulos blancos y carecen de núcleo. Amplificación original x 15 000. Micrografías cortesía de Yasodha Natkunam.

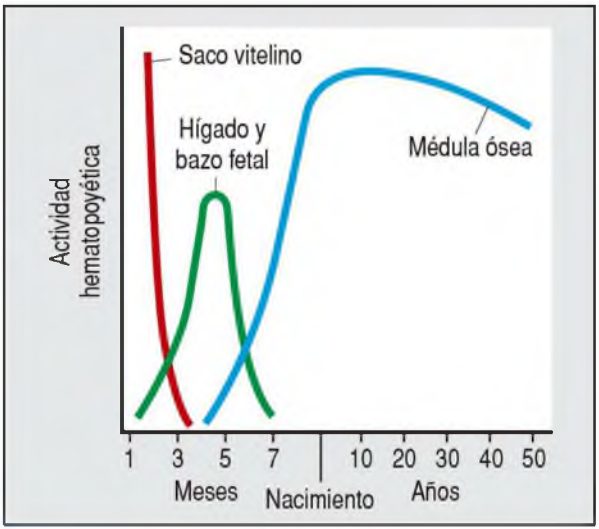


Figura 1-12 En el ser humano, el sitio de la hematopoyesis cambia durante el desarrollo. Al principio las células sanguíneas se producen en el saco vitelino del embrión y luego en el hígado embrionario. Comienzan a producirse en la médula ósea antes del nacimiento y al nacer éste es el único tejido en que se realiza la hematopoyesis.

Las células troncales hematopoyéticas pueden dividirse para dar origen a más células troncales hematopoyéticas, proceso llamado **autorrenovación**; también pueden convertirse en células troncales más maduras que generan a 1 de 3 linajes celulares: eritrocítico, mielocítico y linfocítico (figura 1-13). Los precursores eritrocíticos dan origen al linaje eritrocítico de células sanguíneas: los eritrocitos, que transportan oxígeno y los megacariocitos, que producen plaquetas. Los megacariocitos son células gigantes originadas por la fusión de múltiples células precursoras y

sus núcleos contienen múltiples juegos de cromosomas (megacariocito significa célula con núcleo gigante) y son residentes permanentes de la médula ósea; las plaquetas son pequeños paquetes de citoplasma rodeado por membrana que se desprenden de estas células. Las plaquetas son pequeños fragmentos celulares aplanados sin núcleo, que mantienen la integridad de los vasos sanguíneos. Inician las reacciones de la coagulación que bloquean la pérdida de continuidad en los vasos sanguíneos, para impedir la pérdida de sangre.

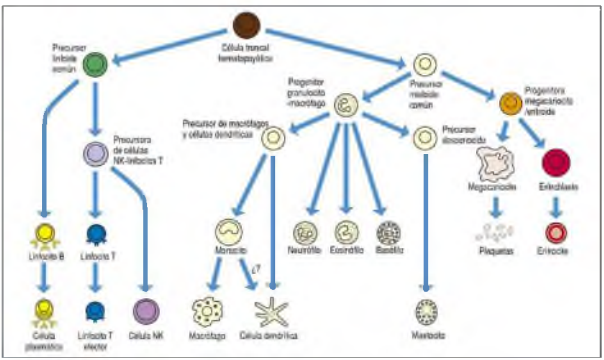


Figura 1-13 Las células sanguíneas y determinadas células tisulares provienen de una célula troncal hematopoyética común. La célula pluripotente (en café) se divide y diferencia en células progenitoras más especializadas que dan origen a los linajes linfocítico, mielocítico y eritrocítico. La progenitora linfocítica común se divide y diferencia en linfocitos B (amarillo), linfocitos T (azul) y células NK (púrpura). Al ser activados por una infección, los linfocitos B se dividen y diferencian en células plasmáticas, mientras que los linfocitos T se diferencian en diversos tipos de linfocitos T efectores. La célula progenitora mielocítica se divide y se diferencia al menos en seis tipos celulares. Éstos son los tres tipos de granulocitos (neutrófilo, eosinófilo y basófilo); el mastocito (o célula cebada), que se establece en los tejidos conjuntivos y mucosos; el monocito circulante, que da origen a los macrófagos que residen en los tejidos; y la célula dendrítica. La palabra mieloide significa "de la médula ósea".

El **precursor mielocítico** da origen al **linaje mielocítico** de células. Un grupo de células mielocíticas son los **granulocitos**, con prominentes gránulos citoplásmicos que contienen sustancias reactivas que destruyen microorganismos y favorecen la inflamación. Dado que el núcleo de los

granulocitos tiene forma irregular y de 2 a 5 lóbulos, dichas células también se conocen como **leucocitos polimorfonucleares**. El más abundante de los granulocitos y de todos los leucocitos, es el **neutrófilo** (figura 1-14), que se especializa en la fagocitosis y destrucción de microorganismos. Las células que tienen esta función se denominan **fagocitos**, de los cuales los neutrófilos son los más numerosos y letales. Los neutrófilos son células efectoras de la inmunidad innata que se movilizan con rapidez para llegar a sitios de infección y pueden actuar en las condiciones anaeróbicas que a menudo prevalecen en el tejido dañado. Tienen vida corta y mueren en el sitio de infección, donde producen **pus**, que es lo que constituye los "granos" (figura 1-15). El segundo granulocito en importancia es el **eosinófilo**, que protege contra helmintos y otros parásitos intestinales. El granulocito menos abundante, el **basófilo**, también participa en la regulación de la respuesta inmunitaria a parásitos, pero es tan raro que se sabe relativamente poco de su aporte a la inmunodefensa. Los nombres de los granulocitos hacen referencia a la tinción de sus gránulos citoplásmicos con los colorantes histológicos de uso común: los gránulos de los eosinófilos contienen sustancias básicas que se unen al colorante ácido eosina, los gránulos de los basófilos contienen sustancias ácidas que se unen a tinciones básicas como la hematoxilina y el contenido de los gránulos de los neutrófilos se une a colorantes que no son ácidos ni básicos.

Tipo celular	Proporción de los leucocitos (%)
Neutrófilo	40 a 75
Eosinófilo	1 a 6
Basófilo	<1
Monocito	2 a 10
Linfocito	20 a 50

Figura 1-14 Abundancia relativa de los diferentes tipos celulares de leucocitos en la sangre periférica humana. Los valores dados para cada tipo celular son los intervalos normales presentes en la sangre venosa tomada de donantes sanos.

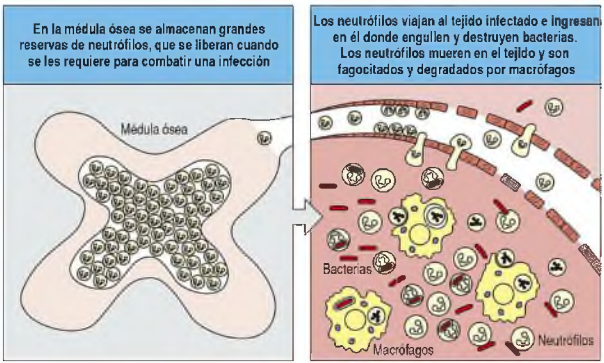


Figura 1-15 Los neutrófilos se almacenan en la médula ósea y se desplazan en grandes cantidades a los sitios de infección, donde actúan y mueren. Después de una ronda de ingestión y destrucción de bacterias, un neutrófilo muere. Al final los neutrófilos muertos son fagocitados por macrófagos tisulares longevos, que los degradan. El material cremoso conocido como pus está constituido por neutrófilos muertos.

El segundo grupo de células mielocíticas consta de monocitos, macrófagos y células dendríticas. Los **monocitos** son leucocitos que circulan en la sangre. Se distinguen de los granulocitos en que son más grandes, tienen un núcleo en forma de herradura bien definido y todos lucen igual; de aquí el nombre de monocito. Los monocitos son los progenitores móviles de células tisulares sedentarias llamadas **macrófagos**. Viajan en la sangre a los tejidos, donde maduran para convertirse en estas células sedentarias. El nombre macrófago significa "gran fagocito" y como el neutrófilo, (que alguna vez se llamó micrófago), está bien equipado para la fagocitosis. Los macrófagos tisulares son células grandes irregulares caracterizadas por un citoplasma extenso con numerosas vacuolas, que a menudo contienen el material fagocitado (figura 1-16). Son las células detritófagas generales del organismo, pues fagocitan células muertas y desechos celulares, así como microorganismos invasores y los destruyen.

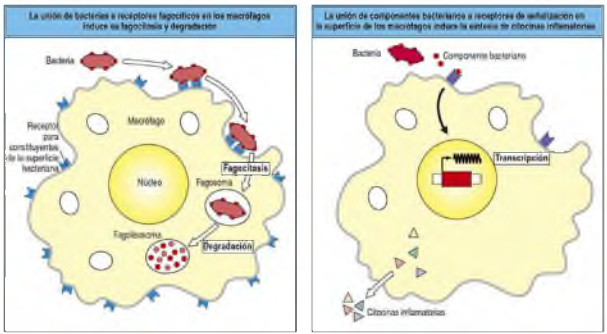


Figura 1-16 Los macrófagos reaccionan a los patógenos empleando diferentes receptores para estimular la fagocitosis y la secreción de citocinas. La parte izquierda muestra la fagocitosis (mediada por receptor) de bacterias por un macrófago. La bacteria (en rojo) se une a receptores de superficie celular (azul) en el macrófago, lo cual induce la fagocitosis de la bacteria y su confinamiento en una vesícula interna (llamada fagosoma) dentro del citoplasma del macrófago. La fusión del fagosoma con lisosomas forma una vesícula ácida llamada fagolisosoma, que contiene pequeñas moléculas tóxicas y enzimas hidrolíticas que destruyen y degradan a la bacteria. La parte derecha muestra el modo en que la unión de un componente bacteriano con un tipo diferente de receptor de superficie celular envía una señal al núcleo del macrófago, que inicia la transcripción génica de citocinas inflamatorias. Las citocinas se sintetizan en el citoplasma y se secretan en el líquido extracelular.

Si los neutrófilos son la infantería de vida corta de la inmunidad innata, los macrófagos son los comandantes longevos que dan la alarma a otras células y orquestan la respuesta local a la infección. Los macrófagos presentes en los tejidos infectados suelen ser la primera célula fagocítica en captar la presencia de un microorganismo invasor. Como parte de su respuesta al patógeno, los macrófagos secretan las citocinas que convocan neutrófilos y otros leucocitos a la zona infectada.

Las **células dendríticas** residen en los tejidos corporales y tienen una forma distintiva de estrella. Aunque tienen muchas propiedades en común con los macrófagos, su función exclusiva es actuar como mensajeros celulares que son enviados a convocar una respuesta inmunitaria adaptativa cuando es necesario. En tales ocasiones, las células dendríticas que residen en el tejido infectado dejan éste con una carga de patógenos intactos y degradados y los llevan a uno de varios órganos linfáticos que se

especializan en inducir respuestas inmunitarias adaptativas.

El último tipo de célula mielocítica es el **mastocito** o célula cebada, que reside en todo el tejido conjuntivo. Tiene gránulos como los del basófilo, pero no tiene una relación estrecha en el desarrollo de éste y se desconoce la naturaleza de su progenitor en la sangre (véase la figura 1-13). La activación y degranulación de los mastocitos en sitios infectados hacen un gran aporte al proceso inflamatorio.

La **progenitora linfocítica** da origen al **linaje linfocítico** de los glóbulos blancos. Morfológicamente, se distinguen dos poblaciones de linfocitos sanguíneos: linfocitos grandes con citoplasma granular y linfocitos pequeños casi sin citoplasma. Los **linfocitos granulares grandes** son células efectoras de la inmunidad innata llamadas **células asesinas naturales (células NK)** o **linfocitos citolíticos naturales**, que son importantes en la defensa contra infecciones virales. Ingresan en los tejidos infectados, donde impiden que la infección se propague al destruir células infectadas con virus y secretar citocinas que impiden la multiplicación viral en las células infectadas. Los **linfocitos pequeños** son las células responsables de la respuesta inmunitaria adaptativa. Son pequeños porque circulan en una forma quiescente e inmadura que es funcionalmente inactiva. El reconocimiento de un patógeno por linfocitos pequeños induce un proceso de selección, crecimiento y diferenciación linfocíticos, que luego de una o dos semanas produce una potente respuesta a la medida del patógeno invasor.

1-8 Las inmunoglobulinas y los receptores de células T son los receptores específicos de la inmunidad adaptativa

Los pequeños linfocitos, aunque indistinguibles entre sí a nivel morfológico, abarcan varios sublinajes que se distinguen por sus receptores de superficie celular y por las funciones que realizan. La diferencia más importante se presenta entre los **linfocitos B** y los **linfocitos T,** también llamados **células B** y **células T.** Para las células B, los receptores de superficie celular para los patógenos son las **inmunoglobulinas** de membrana o receptores de células B en tanto que aquellos para las células T se conocen como **receptores de las células T.** Las células B efectoras, llamadas **plasmocitos,** secretan formas solubles de estas inmunoglobulinas, que se conocen como **anticuerpos** (figura 1-17). En contraste, los receptores de células T sólo se llegan a expresar como receptores de superficie celular, nunca como proteínas solubles. Las inmunoglobulinas y los receptores de células T son moléculas estructuralmente similares, producto de genes que se cortan, dividen y modifican durante el desarrollo linfocítico. Las estructuras de estos receptores y su generación durante el desarrollo linfocítico se analizan en los capítulos 4 a 7. Como consecuencia de estos procesos, cada célula B expresa un solo tipo de receptor de célula B y cada célula T expresa un solo tipo de receptor de célula T. Muchos millones de receptores de células B y receptores de células T diferentes se representan dentro de la población de pequeños linfocitos en un ser humano.

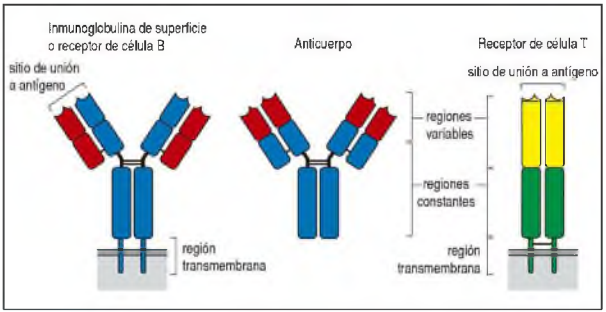


Figura 1-17 **Comparación del receptor de antígeno de la célula B, anticuerpo o inmunoglobulina y receptor de célula T.** El receptor de célula B para el antígeno es una molécula de inmunoglobulina con forma de Y con una cola transmembrana que la ancla en la membrana plasmática. Tiene dos sitios idénticos de unión a antígeno. Cuando una célula B se diferencia en un plasmocito, secreta una forma soluble de este receptor, llamado anticuerpo, que carece de la porción transmembrana pero por lo demás es idéntico. El receptor de célula T para antígeno es una proteína de membrana con un sitio de unión a antígeno. No hay una forma secretada del receptor de célula T.

Cualquier molécula, macromolécula, partícula de virus o célula que contenga una estructura reconocida y unida por una inmunoglobulina o receptor de célula T se denomina su **antígeno** correspondiente. Las inmunoglobulinas de superficie y los receptores de células T se conocen entonces como **receptores de antígeno** de los linfocitos. Las diferencias en las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de las inmunoglobulinas y los receptores de células T crean una amplia variedad de sitios de unión que son específicos para diferentes antígenos y por tanto para diferentes patógenos. Una consecuencia de esta especificidad es que la respuesta inmunitaria adaptativa que se presenta contra un patógeno no proporciona inmunidad contra otro. Por ejemplo, los anticuerpos elaborados en respuesta a una infección por sarampión se unen al virus del sarampión, pero no al virus de la gripe; a la inversa, los anticuerpos específicos para el virus de la gripe no se unen al virus del sarampión.

1-9 Al encontrar su antígeno específico, las células B y las células T se diferencian en células efectoras

Al encontrar el antígeno reconocido por sus receptores de antígenos, las células B se diferencian en plasmocitos productores de anticuerpos y esta es su única función efectora (se analiza en el capítulo 9). Sin embargo, las células T efectoras activadas por antígeno emprenden una variedad de funciones dentro de la respuesta inmunitaria (se analiza en el capítulo 8). Las células T efectoras se subdividen en dos tipos principales, llamadas **células T citotóxicas** y **células T cooperadoras.** Las células T citotóxicas destruyen a las células infectadas con virus o con ciertas bacterias que viven dentro de las células humanas. Las células NK y las células T citotóxicas tienen funciones efectoras similares, con la primera proporcionando estas funciones durante la respuesta de inmunidad innata y la segunda durante la respuesta de inmunidad adaptativa. Las células T cooperadoras secretan citocinas que ayudan a otras células del sistema inmunitario a convertirse en células efectoras completamente activas. Por ejemplo, una subserie de células T cooperadoras ayuda a los macrófagos a volverse más activos en la fagocitosis, en tanto que otra subserie ayuda a activar a las células B para convertirse en plasmocitos que secretan anticuerpos. Una tercera subserie de células T cooperadoras abarca a las **células T reguladoras** que controlan las actividades de las células citotóxicas y otro tipo de células T, lo que previene el daño tisular innecesario y detiene la respuesta inmunitaria una vez que se ha vencido al patógeno.

1-10 Los anticuerpos se unen a patógenos y provocan su inactivación o destrucción

Los anticuerpos secretados por los plasmocitos circulan en la sangre y pueden entrar a los tejidos infectados. La inmunidad debida a anticuerpos y sus acciones a menudo se conoce como **inmunidad humoral.** Esto se debe a que los anticuerpos fueron descubiertos por primera vez circulando por líquidos corporales como la sangre y la linfa; **humores** es un término anticuado con el que se designaba a los líquidos del cuerpo. Una manera en que los anticuerpos reducen la infección es al unirse estrechamente a un sitio en un patógeno, de modo que se inhiba el crecimiento del mismo, su replicación o su interacción con células humanas. Este mecanismo se conoce como **neutralización.** Por ejemplo, ciertos anticuerpos, al unirse al virus de la gripe, evitan que el virus infecte las células humanas. De manera similar, el efecto letal que tiene una toxina bacteriana sobre las células humanas puede eliminarse por un anticuerpo que se une a la toxina y cubre su sitio activo (figura 1-18).

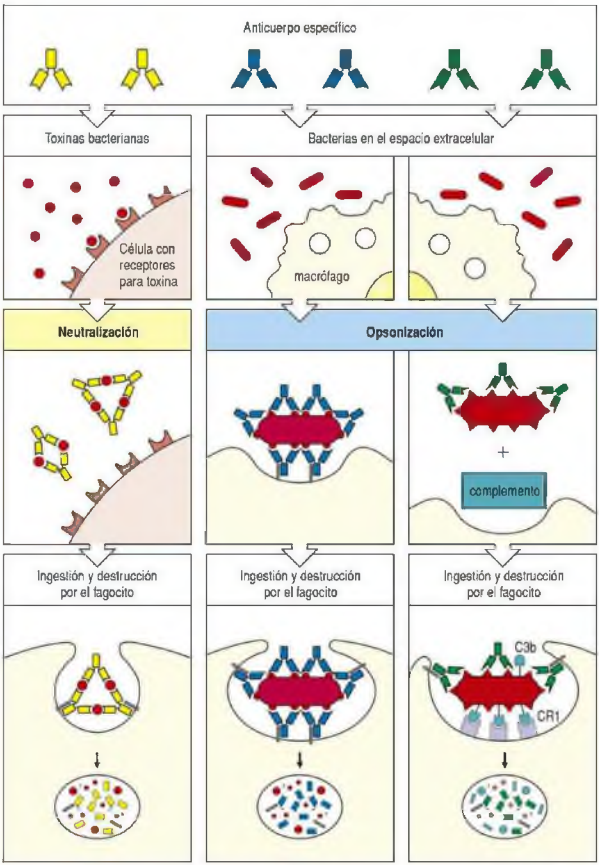


Figura 1-18 **Mecanismos por los que los anticuerpos combaten las infecciones.** Paneles izquierdos: los anticuerpos se unen a una toxina bacteriana y neutralizan su actividad tóxica al

evitar que la toxina interactúe con su receptor en las células humanas. El complejo de toxina y anticuerpos se une a los receptores de los macrófagos a través de la región constante de los anticuerpos. Por último, el macrófago ingiere y degrada el complejo. Paneles derechos: opsonización de una bacteria al recubrirla con anticuerpo. Cuando la bacteria está recubierta con moléculas IgG, sus regiones constantes apuntan hacia afuera y pueden unirse a los receptores en un macrófago, que entonces ingiere y degrada la bacteria o activa el sistema de complemento que a su vez opsoniza la bacteria para que sea ingerida y degradada por el macrófago.

La función más importante de los anticuerpos es facilitar que destruyan a los microorganismos extracelulares y a las toxinas mediante los fagocitos. Debido a que las superficies del patógeno consisten de relativamente pocas moléculas diferentes a una elevada densidad, un anticuerpo específico para uno de estos antígenos puede cubrir toda la superficie del patógeno. Los neutrófilos fagocíticos y los macrófagos tienen receptores de superficie celular que se unen a la molécula del anticuerpo en un sitio distinto al sitio de unión con el antígeno que está unido al patógeno. Miles de receptores en el fagocito se unen a los miles de anticuerpos en el patógeno, que no puede escapar al ser rodeado y exterminado con rapidez. Una bacteria recubierta con un anticuerpo se fagocita así de forma más eficiente que una bacteria no recubierta. El fenómeno por el cual el recubrimiento del anticuerpo facilita la fagocitosis se conoce como **opsonización** (véase la figura 1-18).

1-11 La mayoría de los linfocitos están presentes en los tejidos linfáticos especializados

Aunque médicos e inmunólogos suelen colectar y estudiar linfocitos humanos de muestras tomadas de sus pacientes y donadores voluntarios, la vasta mayoría de los linfocitos se encuentran en tejidos especializados que se conocen como **tejidos linfáticos** u **órganos linfáticos**. Los principales órganos linfáticos son la médula ósea, timo, bazo, adenoides, amígdalas, apéndice, ganglios linfáticos y placas de Peyer (figura 1-19). Un tejido linfático menos organizado se encuentra recubriendo las superficies mucosas de las vías respiratorias, digestivas y urogenitales. Los tejidos linfáticos se dividen funcionalmente en dos tipos. Los **tejidos linfáticos primarios** o **centrales** son aquellos en que los linfocitos se desarrollan y maduran hasta la fase en que son capaces de reaccionar a un patógeno. La médula ósea y el **timo** son los tejidos linfáticos primarios; los linfocitos B y T se originan de precursores linfáticos en la médula ósea (véase la figura 1-13), pero mientras que los linfocitos B completan su maduración en la médula ósea antes de pasar a la circulación, los linfocitos T salen de ese sitio en una fase inmadura y emigran de la sangre hacia el timo, donde maduran. Aparte de la médula ósea y el timo, todos los demás tejidos linfáticos se conocen como **tejidos linfáticos secundarios** o **periféricos**; son los sitios en que los linfocitos maduros son estimulados para reaccionar a patógenos invasores.

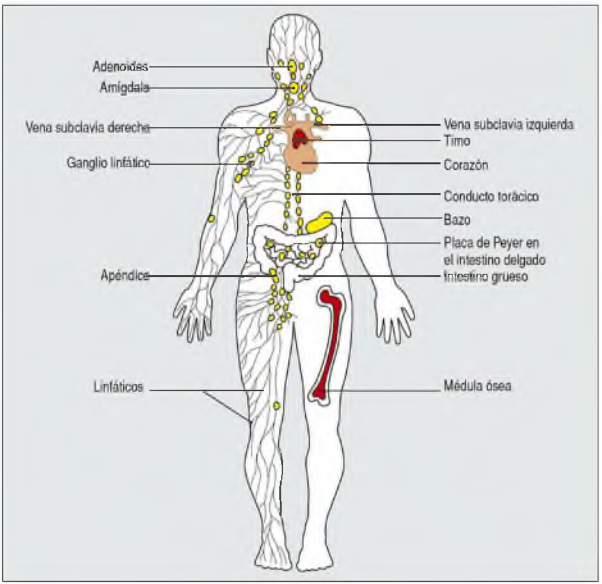


Figura 1-19 Sitios de los principales tejidos linfáticos en el cuerpo humano. Los linfocitos se originan de células troncales en la médula ósea. Los linfocitos B completan su maduración aquí, mientras que los linfocitos T salen en una fase inmadura y completan su desarrollo en el timo. La médula ósea y el timo son los tejidos linfáticos primarios y se muestran en rojo. Los tejidos linfáticos secundarios se muestran en amarillo y las delgadas líneas negras ramificadas son los vasos linfáticos. El plasma que escapa de la sangre es reunido por los vasos linfáticos como linfa y devuelto a la sangre vía el conducto torácico, que drena en la vena subclavia izquierda.

Los ganglios linfáticos se encuentran en las intersecciones de una red anastomósica de **vasos linfáticos** (o simplemente **linfáticos**), que se originan en los tejidos conjuntivos de todo el cuerpo y reúnen el plasma que continuamente escapa de los vasos sanguíneos y forma el líquido extracelular. Con el tiempo, los linfáticos devuelven a la sangre este líquido, llamado **linfa**, principalmente por el conducto torácico, que drena

en la vena subclavia izquierda del cuello. A diferencia de la sangre, la linfa no es impulsada por una bomba especializada y su flujo es comparativamente lento. Válvulas unidireccionales en el interior de los linfáticos y los ganglios linfáticos en sus intersecciones, aseguran que el movimiento neto de la linfa siempre ocurra desde los tejidos periféricos hacia los conductos en la parte superior del cuerpo que vierten la linfa en la sangre. El flujo de linfa es impulsado por los movimientos continuos del cuerpo de una parte a otra. En ausencia de movimiento, como cuando una persona está postrada en cama durante mucho tiempo, el flujo linfático se hace lento y se acumula en los tejidos, lo que causa una hinchazón que recibe el nombre de edema.

Una propiedad peculiar de los linfocitos B y T maduros, que los distingue de otras células sanguíneas, es que se mueven por el cuerpo tanto en la sangre como en la linfa. Los linfocitos son el único tipo celular presente en la linfa de aquí su nombre. Cuando los linfocitos pequeños dejan los tejidos linfáticos primarios en que se desarrollaron, pasan al torrente sanguíneo. Al llegar a los capilares sanguíneos que rodean un vaso sanguíneo, o a otro tejido linfático secundario, los linfocitos pequeños pueden pasar de la sangre al ganglio linfático. Si un linfocito es activado por un patógeno, permanece en el ganglio linfático; caso contrario pasará algún tiempo aquí y luego saldrá en la linfa eferente, para volver finalmente a la sangre. Esto significa que la población de linfocitos de un ganglio está en continuo estado de flujo, en el cual nuevos linfocitos llegan con la sangre mientras que otros salen en la linfa eferente. Este patrón de movimiento entre la sangre y la linfa se denomina **recirculación linfocítica** (figura 1-20). Permite a la población de linfocitos viajar de manera continua por los órganos linfáticos secundarios en busca de indicios de procesos infecciosos. Una excepción es lo que ocurre en el bazo, que carece de conexiones con el sistema linfático. Los linfocitos entran y salen del bazo en la sangre.

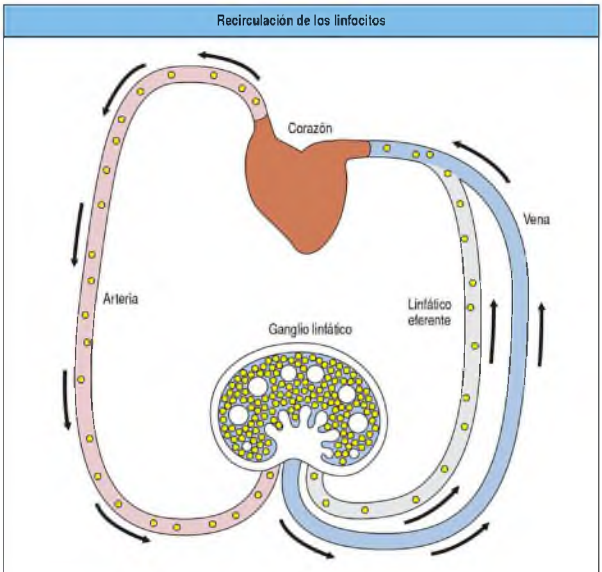


Figura 1-20 Recirculación de los linfocitos. Los linfocitos pequeños son únicos entre las células sanguíneas porque viajan por el cuerpo tanto en la linfa como en la sangre. Ése es el motivo por el cual se les llama linfocitos. Estas células salen de la sangre por las paredes de capilares finos en órganos linfáticos secundarios. Se ilustra un ganglio linfático. Después de pasar algún tiempo en el ganglio linfático, los linfocitos salen en la linfa eferente y vuelven a la sangre en la arteria subclavia izquierda. Si un linfocito que se halla en un ganglio linfático se encuentra con un patógeno al cual se une su receptor de superficie celular, deja de recircular.

Los órganos linfáticos secundarios son tejidos dinámicos en los cuales los linfocitos llegan de manera constante desde la sangre y salen en la linfa. En cualquier momento dado sólo una pequeña fracción de los linfocitos está en la sangre y la linfa; la mayoría se encuentra en los órganos y tejidos linfáticos.

1-12 La inmunidad adaptativa se inicia en los tejidos linfáticos secundarios

En experimentos de infección deliberada de voluntarios se observa que suele requerirse una gran dosis inicial de microorganismos patógenos para causar una enfermedad. A fin de establecer la infección, un microorganismo debe colonizar un tejido en cantidades suficientes para vencer las células y moléculas de la inmunidad innata que se convocan con prontitud desde la sangre hacia el sitio de invasión. E incluso en estas circunstancias, los efectos suelen ser mínimos, a menos que la infección pueda propagarse dentro del organismo. Son sitios frecuentes de infección los tejidos conjuntivos, que los patógenos penetran como resultado de heridas cutáneas. Los patógenos intactos, componentes de éstos y células dendríticas son llevados de estos sitios por los linfáticos al **ganglio linfático** más cercano. El ganglio linfático que recibe el líquido colectado en un sitio de infección se denomina **ganglio linfático receptor** (figura 1-21).

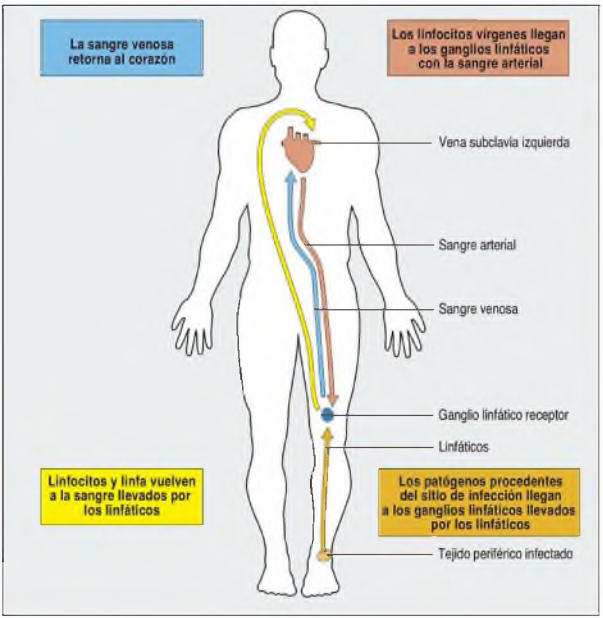


Figura 1-21 Los linfocitos circulantes se encuentran con patógenos llevados por la linfa en ganglios linfáticos receptores. Los linfocitos pasan de la sangre a los ganglios linfáticos, donde pueden ser activados por patógenos en la linfa aferente que proviene de un sitio de infección. Se ilustra la circulación desde un sitio de infección en el pie izquierdo. Cuando son activados por patógenos, los linfocitos permanecen en el ganglio y se dividen y diferencian en células efectoras. Si no son activados, salen del ganglio con la linfa eferente y son llevados por los linfáticos al conducto torácico (figura 1-19), el cual vierte su contenido en la sangre de la vena subclavia izquierda. Los linfocitos recirculan todo el tiempo, haya o no infección. Cada minuto, 5×10^6 linfocitos salen de la sangre y pasan a los tejidos linfáticos secundarios.

La anatomía del ganglio linfático proporciona sitios de reunión donde los linfocitos procedentes de la sangre se encuentran con patógenos y sus productos llevados desde el tejido conjuntivo infectado (figura 1-22). Los

linfocitos B y T que llegan se alojan en diferentes regiones del ganglio llamadas **folículos linfoides**. Patógenos y células dendríticas cargadas de patógenos procedentes del tejido infectado llegan a un ganglio linfático en **vasos linfáticos aferentes**. Varios de éstos se unen en el ganglio y luego salen como un solo **vaso linfático eferente**. Cuando la linfa pasa por el ganglio, las células dendríticas se establecen aquí y los patógenos y otros materiales extraños son filtrados por los macrófagos. Esto impide que los microorganismos infecciosos lleguen a la sangre y se establece dentro del ganglio un depósito de patógenos y células dendríticas cargadas de patógenos, el cual puede utilizarse para activar linfocitos. Durante una infección, los linfocitos B específicos de patógeno que se han unido a este último proliferan para formar una estructura esférica densa llamada **centro germinal** en cada folículo. Un ganglio linfático al que llegan materiales de un sitio de infección aumenta de tamaño como resultado de la proliferación de linfocitos activados, un fenómeno que en ocasiones se denomina “inflamación de glándulas”.

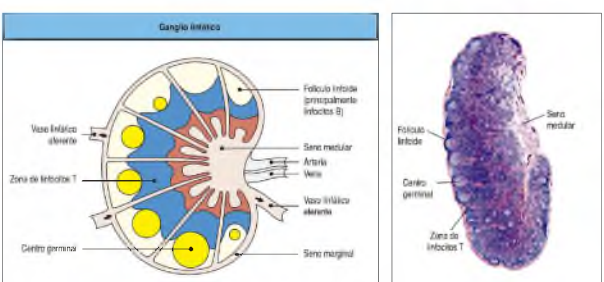


Figura 1-22 Arquitectura del ganglio linfático, el sitio en que los linfocitos transportados por la sangre reaccionan a los patógenos llevados por la linfa. Los ganglios linfáticos del ser humano son pequeños órganos con forma de riñón, de unos 1.2 cm de largo y con peso de 1 g o menos. Se localizan en sitios del sistema linfático en que varios vasos linfáticos aferentes (que llevan linfa desde los tejidos) se unen para formar un único vaso linfático eferente más grande el cual lleva la linfa desde el vaso linfático. A la derecha se muestra una micrografía de un ganglio linfático en corte longitudinal y a la izquierda, un ganglio linfático esquematizado en el mismo corte. Un ganglio linfático está formado por una corteza (las áreas amarillas y azules en el diagrama) y una médula (en rosa oscuro). La linfa llega transportada por los vasos linfáticos aferentes (rosa claro) y durante una infección los patógenos y células dendríticas cargadas de patógenos llegan desde el tejido infectado con la linfa aferente. El ganglio linfático contiene abundantes linfocitos,

macrófagos y otras células del sistema inmunitario, entre las cuales la linfa se filtra hasta llegar al seno marginal y sale por el vaso linfático eferente. Los linfocitos llegan a los ganglios linfáticos en la sangre arterial. Ingresan en el ganglio pasando entre las células endoteliales que recubren los finos capilares dentro del ganglio linfático (no se muestran). Dentro de éste, los linfocitos B y T tienden a congregarse en áreas anatómicas bien definidas. Los linfocitos T pueblan la corteza interna (paracorteza) y los linfocitos B forman folículos linfoides en la corteza externa. Durante una infección, la expansión de los linfocitos B específicos del patógeno forma una estructura esférica llamada centro germinal dentro de cada folículo. Los centros germinativos son claramente visibles en la micrografía. Amplificación original x 40. Micrografía cortesía de Yasodha Natkunam.

En el ganglio linfático, la pequeña fracción de linfocitos B y T que portan receptores capaces de unirse al patógeno o sus productos será estimulada para dividirse y diferenciarse en células efectoras. Los linfocitos T son activados por células dendríticas, tras lo cual algunos de ellos se desplazan al folículo linfático asociado, donde ayudan a activar los linfocitos B a fin de que se conviertan en células plasmáticas. Otros linfocitos T efectores y los anticuerpos secretados por células plasmáticas se transportan en la linfa eferente y la sangre a los tejidos infectados (figura 1-23). Ahí, las células y moléculas efectoras de la inmunidad adaptativa trabajan con sus contrapartes de la inmunidad innata para controlar la infección. Para recuperarse de una infección es necesario que los microorganismos infecciosos se eliminen del cuerpo y que se repare el daño causado tanto por la infección como por la respuesta inmunitaria. No siempre es posible sanar. Una infección puede rebasar al sistema inmunitario, de lo que resulta la muerte. En EUA, cada año ocurren unas 36 000 muertes relacionadas con la gripe. Para otros patógenos, la infección persiste pero sus efectos patológicos son controlados por la respuesta inmunitaria adaptativa, como suele ocurrir en el caso de los virus del herpes.

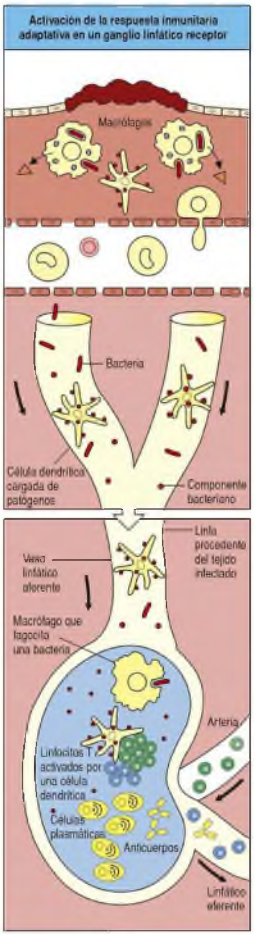

Activación de la respuesta inmunitaria adaptativa en un ganglio linfático receptor
Macrófagos
Bacteria
Célula dendrítica cargada de patógenos
Componente bacteriano
Linfa procedente del tejido infectado
Vaso linfático aferente
Macrófago que fagocita una bacteria
Arteria
Linfocitos T activados por una célula dendrítica
Células plasmáticas
Anticuerpos
Linfático eferente

Figura 1-23 Activación de la inmunidad adaptativa en el ganglio linfático receptor. Patógenos, componentes de patógenos y células dendríticas cargadas de patógenos, como moléculas derivadas de ellos llegan en la linfa aferente desde el sitio de infección. Patógenos libres y detritos son eliminados por macrófagos; las células dendríticas se establecen en el ganglio linfático y se desplazan a las zonas de linfocitos T, donde se encuentran con linfocitos pequeños que han ingresado en el ganglio, procedentes de la sangre (en verde). Las células dendríticas estimulan específicamente la división y diferenciación de linfocitos pequeños específicos de patógeno en linfocitos efectores (en azul). Algunos linfocitos T cooperadores y citotóxicos salen con la linfa eferente y viajan al tejido infectado por medio de la linfa y la sangre. Otros linfocitos T cooperadores permanecen en el ganglio linfático y estimulan la división y diferenciación de linfocitos B específicos de patógeno en células plasmáticas (en amarillo). Las células plasmáticas se desplazan a la médula del ganglio linfático, donde secretan anticuerpos específicos de patógeno, los cuales son llevados al sitio de infección por la linfa eferente y más tarde por la sangre. Algunas células plasmáticas dejan el ganglio linfático y viajan por la linfa eferente y la sangre a la médula ósea, donde continúan secretando anticuerpos.

1-13 El bazo proporciona inmunidad adaptativa a las infecciones sanguíneas

Los patógenos pueden pasar directamente a la sangre, como ocurre cuando insectos hematófagos transmiten una enfermedad o cuando los ganglios linfáticos que drenan tejido infectado no eliminan todos los microorganismos de la linfa que se reintegra a la sangre. El **bazo** es el órgano linfático que actúa como filtro de la sangre. Un objetivo de la filtración es eliminar células dañadas o senescentes; la segunda función del bazo es actuar como órgano linfático secundario que defiende al organismo contra patógenos sanguíneos. Cualquier microorganismo presente en la sangre es potencialmente patógeno y fuente de infección sistémica peligrosa. Los microorganismos y productos microbianos presentes en la sangre son captados por macrófagos y células dendríticas esplénicas, que entonces estimulan los linfocitos B y T que llegan al bazo procedentes de la sangre. El bazo consta de dos tipos de tejido: la pulpa roja, donde se vigilan los eritrocitos y eliminan en caso necesario y la pulpa blanca, donde se reúnen leucocitos para proporcionar inmunidad adaptativa. La organización y las funciones de la pulpa blanca esplénica son similares a las del ganglio linfático; la principal diferencia es que tanto patógenos como linfocitos entran y salen del bazo en la sangre (figura 1-24).

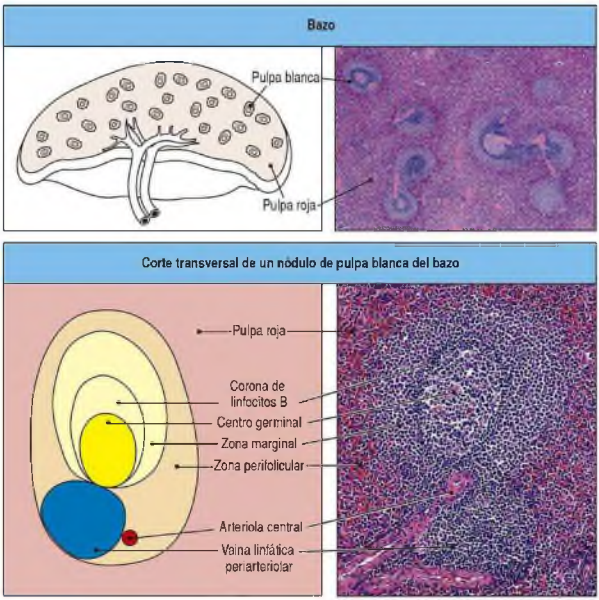


Figura 1-24 El bazo tiene agregados de linfocitos similares a los propios de los ganglios linfáticos. El bazo humano es un órgano linfático grande situado en la parte superior izquierda del abdomen; pesa unos 150 g. El diagrama superior ilustra un corte del bazo en donde nódulos de pulpa blanca están dispersos en la pulpa roja, más abundante. La pulpa roja es el sitio en que los eritrocitos viejos o dañados se retiran de la circulación; la pulpa blanca es tejido linfático secundario, donde se establecen las respuestas de los linfocitos a los patógenos llevados por la sangre. El diagrama inferior muestra un nódulo de pulpa blanca en corte transversal. Consta de una vaina de linfocitos alrededor de una arteriola central, llamada vaina linfática periarteriolar (PALS). Los linfocitos más cercanos a la arteriola son en su mayoría células T (región azul); los linfocitos B (regiones amarillas) están dispuestos más periféricamente. Los folículos linfáticos comprenden cada uno un centro germinativo, una corona de linfocitos B y una zona marginal, que contiene macrófagos y linfocitos B en diferenciación. Tanto el folículo como la PALS están rodeados por una zona perifolicular contigua a la pulpa roja que contiene diversos tipos celulares, incluidos eritrocitos, macrófagos, linfocitos T y linfocitos B. Micrografías cortesía de Yasodha Natkunam.

Una pequeña cantidad de niños nacen sin bazo, una condición denominada asplenia (figura 1-25). Este trastorno se debe a una mutación perjudicial en el gen de la proteína ribosómica SA, un componente de la pequeña subunidad del ribosoma. El heredar una sola copia defectuosa del gen SA basta para provocar asplenia, lo que indica que se requieren dos copias funcionales del gen SA para que se desarrolle el bazo, aunque parece que este no es el caso para otros órganos, que al parecer son normales en estos pacientes. Los niños con asplenia son inusualmente susceptibles a las infecciones, muchas de las cuales resultan letales, con bacterias como *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) o *Haemophilus influenzae*. Estos son ejemplos de las llamadas **bacterias encapsuladas,** cuyas células están rodeadas por una gruesa capa de polisacáridos. En la figura 1-3d se presenta una imagen de *S. pneumoniae*. Si se diagnostica a tiempo, los niños con asplenia pueden protegerse de estas infecciones mediante inmunización con vacunas que incorporen polisacáridos capsulares de estas bacterias. Para que las vacunas tengan un buen efecto se inyectan por vía subcutánea, en el tejido conjuntivo bajo la piel. Desde aquí estimulan una respuesta inmunitaria en los ganglios linfáticos receptores, órganos linfáticos secundarios que funcionan normalmente en los individuos asplénicos. La asplenia es un ejemplo de **enfermedad por inmunodeficiencia,** un trastorno en que el heredar uno o más genes mutantes conduce a defectos en uno o más aspectos de las funciones del sistema inmunitario (lo que se considera en el capítulo 13). El descubrimiento y el estudio de las enfermedades por inmunodeficiencia ha sido en gran medida labor de los pediatras, debido a que estos trastornos suelen aparecer al inicio de la infancia.

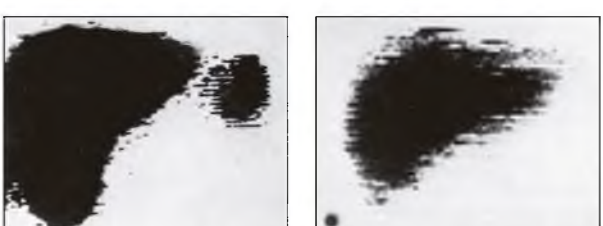


Figura 1-25 Diagnóstico de un niño con asplenia. Las imágenes son gammagrafías del abdomen

de una madre (izquierda) y su hijo (derecha) después de la inyección intravenosa de oro coloidal radiactivo. El órgano grande con forma irregular de la izquierda es el hígado, el cual se observa en ambos recuadros. El órgano más pequeño y redondeado a la derecha en la madre es el bazo, que falta en el hijo. Gammagrafías cortesía de F. Rosen y R. Geha.

Cuando el bazo de una persona se daña como consecuencia de golpes o heridas, a menudo debe extirparse para prevenir una hemorragia letal hacia la cavidad abdominal. Los niños que se someten a esta operación, llamada esplenectomía, pueden ser tan vulnerables a las infecciones bacterianas como los asplénicos. En el caso de los adultos, que ya han sido infectados por esos patógenos y han desarrollado inmunidad protectora, las consecuencias de la esplenectomía suelen ser leves, pero se recomienda la vacunación protectora contra algunos patógenos, en especial *S. pneumoniae*.

1-14 La mayoría del tejido linfático secundario se encuentra en el intestino

Las partes del cuerpo que alojan las poblaciones más grandes y diversas de microorganismos son las vías respiratorias digestivas. Sus extensas superficies mucosas las hacen especialmente vulnerables a la infección, por lo cual están densamente cubiertas por tejido linfático secundario. Los **tejidos linfáticos relacionados con el intestino** (**GALT**) son las **amígdalas**, **adenoides**, **apéndice** y **placas de Peyer**, que recubren el intestino delgado (véase la figura 1-5). El epitelio respiratorio está cubierto por agregados similares pero menos organizados de tejido linfático secundario, llamado en este caso **tejido linfático asociado a los bronquios** (**BALT**); lo propio ocurre con otras superficies mucosas, incluidas las del tubo digestivo. Los tejidos linfáticos mucosos más difusos se conocen en general como **tejido linfático asociado a mucosas** (**MALT**).

Aunque difieren de los ganglios linfáticos o del bazo en su aspecto externo, los tejidos linfáticos mucosos son similares a ellos en su microanatomía (figura 1-26) y en su función de capturar patógenos para activar linfocitos. Las diferencias se dan principalmente en la vía de entrada del patógeno y los patrones de migración de sus linfocitos (la inmunidad de mucosas se analiza en el capítulo 10). Los patógenos llegan a los tejidos linfáticos asociados con mucosas por entrega directa a través de la mucosa, mediada por células especializadas del epitelio mucoso llamadas **células M**. Los linfocitos ingresan primero en el tejido linfático mucoso desde la sangre y, si no son activados, salen por los linfáticos que conectan los tejidos mucosos para drenar los ganglios linfáticos. Los linfocitos activados en tejidos mucosos tienden a permanecer dentro del sistema de mucosas ya sea desplazándose directamente desde el tejido linfático hacia la lámina propia y el epitelio mucoso, donde realizan sus acciones efectoras, o reingresando en los tejidos mucosos desde la sangre como células efectoras luego de haber recirculado.

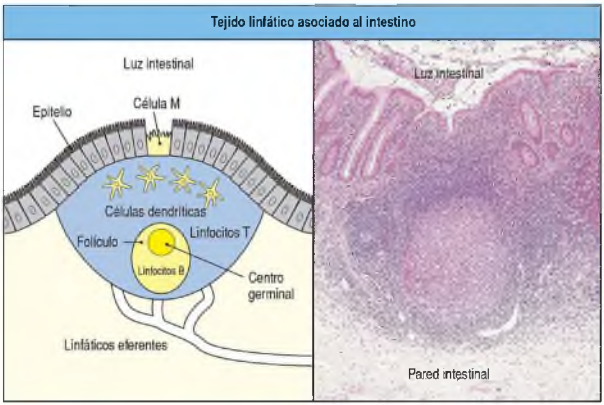


Figura 1-26 Región típica del tejido linfático asociado al intestino (GALT). Representación esquemática (parte izquierda) de una región típica del GALT organizado, como una placa de Peyer. Las células M de la pared epitelial del intestino envían patógenos desde el lado luminal de la mucosa intestinal hacia el tejido linfático dentro de la pared del intestino. Dicho tejido está organizado de modo similar a como lo está en el ganglio linfático y la médula blanca del bazo, con zonas bien definidas para linfocitos B y T, folículos linfáticos y centros germinativos. Los linfocitos llegan a la sangre a través de las paredes de pequeños capilares sanguíneos, como en el ganglio linfático. Los linfocitos activados en el GALT salen en los linfáticos eferentes y son enviados por los ganglios linfáticos mesentéricos (no se muestran) hacia el conducto torácico y de vuelta a la sangre, desde donde reingresan específicamente al intestino como linfocitos efectores. Micrografía cortesía de N. Rooney

Resumen

Durante toda su historia evolutiva, los animales han sido colonizados e infectados por microorganismos. Para restringir la naturaleza, el tamaño y la localización de las invasiones microbianas, los animales han desarrollado en su evolución una serie de defensas, que el ser humano utiliza todavía. La piel y las superficies mucosas contiguas constituyen barreras físicas y químicas que confinan a los microorganismos a las superficies externas del cuerpo. Cuando los patógenos logran superar las barreras e ingresan en los tejidos blandos, son reconocidos y destruidos por el sistema inmunitario. Las células de este sistema son principalmente los

diversos tipos de leucocitos y células tisulares asociadas, como las células dendríticas, procedentes todas de una célula troncal común en la médula ósea.

En respuesta a la infección, el sistema inmunitario inicia con mecanismos de inmunidad innata que son rápidos, fijos en cuanto a su modo de acción y eficaces para detener la mayoría de las infecciones en una fase temprana. Las células y moléculas de la inmunidad innata identifican clases comunes de patógenos y las destruyen. Cuatro elementos clave de la inmunidad innata son proteínas como la lectina de unión a manosa, que se une de manera no covalente a las superficies de los patógenos; proteínas como el complemento, que se une de manera covalente a las superficies del patógeno, formando ligandos para receptores portados por los fagocitos; células fagocíticas, que engullen y destruyen patógenos; y células citotóxicas, que destruyen células infectadas por virus.

Las defensas de la inmunidad adaptativa entran en juego cuando la inmunidad innata no consigue detener una infección. Aunque de inicio lento, la respuesta de inmunidad adaptativa se vuelve lo bastante poderosa para dar fin a casi toda la infección que no sucumbió ante la inmunidad innata. Los mecanismos de la inmunidad adaptativa son aquellos que mejoran el reconocimiento del patógeno más que la destrucción del mismo. Incluyen a los linfocitos T y a los linfocitos B, que de manera colectiva tienen la capacidad de reconocer la amplia variedad de patógenos potenciales. Las respuestas inmunitarias adaptativas se inician en los tejidos linfáticos especializados, como los ganglios linfáticos y el bazo. En estos órganos linfáticos secundarios se seleccionan y activan los linfocitos B y T pequeños recirculantes, con receptores que se unen a los patógenos o sus componentes macromoleculares. Dado que cada linfocito B o T individual expresa receptores de un tipo de unión individual y única, un patógeno sólo estimula el pequeño subgrupo de linfocitos que expresan receptores para ese patógeno, lo cual concentra en éste la respuesta inmunitaria adaptativa. Cuando es exitosa, una respuesta inmunitaria adaptativa termina la infección y proporciona inmunidad protectora prolongada contra el patógeno que provocó la respuesta. La incapacidad de producir una respuesta exitosa puede deberse a deficiencias hereditarias en el sistema inmunitario o a la capacidad del patógeno de escapar, evitar o socavar la respuesta inmunitaria. Tales fallas pueden ocasionar infecciones crónicas debilitantes o la muerte.

La inmunidad adaptativa se basa en los mecanismos de la inmunidad innata para generar una potente respuesta a la medida del patógeno que se enfrenta y puede reactivarse con rapidez en un encuentro ulterior con el mismo patógeno, lo cual otorga inmunidad de por vida para muchas enfermedades comunes. La inmunidad adaptativa es un proceso continuo durante toda la vida de la persona, en el cual cada episodio infeccioso cambia la composición de la población de linfocitos del individuo. Estos cambios no son hereditarios ni transmitidos, sino que durante el transcurso de la vida determinan la aptitud del sujeto y su susceptibilidad a las enfermedades.

Preguntas

1-1

A. Mencione los tejidos linfoides primarios en los mamíferos y los principales tipos de tejido linfoide secundario.

B. ¿Cuál es la diferencia en la función entre los tejidos linfoides primarios y secundarios y cuáles son los eventos principales que tienen lugar en cada uno?

1-2 Un motivo por el que los microorganismos patógenos tienen una ventaja sobre el hospedador que infectan es debido a que _____.

a. Ya se han encontrado antes mediante exposición natural
b. se han encontrado antes mediante la vacunación
c. Fortalecen la respuesta inmunitaria del hospedador
d. Se reproducen y evolucionan con más rapidez de lo que el hospedador puede eliminarlos
e. Se reproducen y evolucionan con mayor lentitud de lo que el hospedador puede eliminarlos

1-3 Forme parejas con el término de la columna A y su descripción en la columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Defensinas	1. Se bañan en líquidos antimicrobianos que protegen las superficies epiteliales subyacentes

b. Linfa	2. Péptidos citotóxicos que alteran la membrana
c. Mucosas	3. Acumulación de líquido en el endotelio permeable
d. Edema	4. Una combinación de células y líquido que se transporta a los linfáticos
e. Complemento	5. Proteínas en suero que identifican a los patógenos para su destrucción por parte de las células efectoras

1-4 ¿Cuál de los siguientes no es una característica de la inflamación?
a. Inactivación de los macrófagos
b. Aumento de la permeabilidad vascular y el edema
c. Vasodilatación
d. Dolor
e. Influjo de leucocitos

1-5 Los procesos de selección clonal y expansión clonal ocurren durante _____
a. Respuestas inmunitarias adaptativas
b. Respuestas inmunitarias innatas
c. Hematopoyesis
d. Autorrenovación
e. Enfermedades por inmunodeficiencia

1-6 _____ es (son) el (los) órgano(s) linfoide que filtra(n) la sangre.
a. Bazo
b. Amígdalas
c. Placas de Peyer
d. Apéndice
e. Adenoides

1-7 ¿Cuál de los siguientes enunciados describe mejor el movimiento de una célula T a través de un ganglio linfático?
a. Entra a través de los linfáticos eferentes y sale a través del torrente sanguíneo.
b. Entra a través de los linfáticos aferentes y sale a través del torrente sanguíneo

c. Entra a través del torrente sanguíneo y sale a través de los linfáticos aferentes
d. Entra a través del torrente sanguíneo y sale a través del torrente sanguíneo
e. Entra a través del torrente sanguíneo y sale a través de los linfáticos eferentes

1-8 ¿Cuál de los siguientes pares no está bien formado?
a. Activación de células T: división y diferenciación celulares
b. Célula B efectora: plasmocito
c. Plasmocito: secreción de anticuerpo
d. Célula T cooperadora: elimina células infectadas con patógenos
e. Célula T cooperadora: facilita la diferenciación de células B

1-9 ¿Cuál de los siguientes pares no está bien formado?
a. Plasmocito: mediación de fagocitos y eliminación de microorganismos en el plasma
b. Megacariocitos: formación de plaquetas
c. Células dendríticas: activación de respuestas de inmunidad adaptativa
d. Células asesinas naturales: se desarrollan a partir de un progenitor linfoide común
e. Neutrófilo: formación de pus
f. Célula T reguladora: inhibición de la actividad de células T

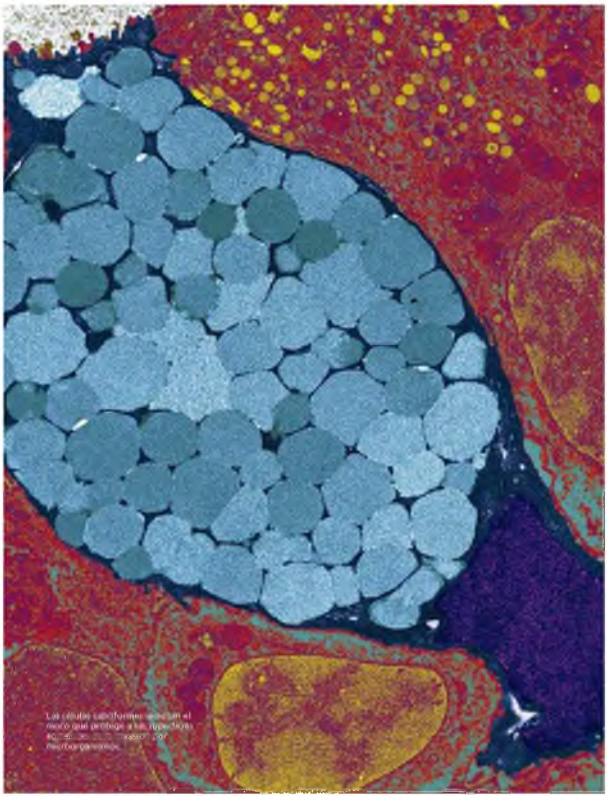
1-10 Las células especializadas que proporcionan la interfaz entre la luz intestinal y el tejido linfoide subyacente
a. Constituyen el centro germinal
b. Se denominan células M
c. Se ubican en la vaina linfoide periarteriolar
d. Se especializan en eliminar bacterias encapsuladas
e. Son progenitores de los monocitos

1-11 Explique cómo es que los sistemas inmunitarios adaptativo e innato trabajan juntos para generar una respuesta inmunitaria eficaz.

1-12 Janice Tumminello, de dos años de edad, sobrevivió a un episodio de

septicemia por *Haemophilus influenzae* a los cuatro meses por tratamiento con antibióticos intravenosos. Sus inmunizaciones están al corriente. Hace tres días sus padres adoptivos se preocuparon porque la niña estaba letárgica, con varios episodios de vómito y fiebre, por lo que la llevaron a la sala de urgencias. Tenía pulso rápido y presión arterial baja, sus extremidades estaban frías y comenzó a desarrollar púrpura en los dedos de manos y pies. Los cultivos sanguíneos resultaron positivos para *Streptococcus pneumoniae*. La antibioticoterapia intensiva y el tratamiento con restitución de líquidos tuvieron éxito para prevenir la diseminación ulterior de la bacteriemia. Sin embargo, se requirió la amputación de tres dedos de la mano izquierda y debridación de los dedos en ambos pies. Se estableció el diagnóstico de sepsis neumocócica grave avasalladora. El análisis de DNA mostró que Janice tenía una mutación deletérea en el gen que codifica _____, el cual se relaciona con asplenia congénita.

a. Una inmunoglobulina
b. Una defensina
c. Una proteína ribosómica
d. Una proteína de complemento
e. Un receptor de célula T



Capítulo 2

Inmunidad innata: la respuesta inmediata a la infección

Si bien sólo se tiene conciencia de los agentes infecciosos cuando se sufren las enfermedades que ellos causan, los microorganismos siempre están presentes. Por fortuna, en la superficie del cuerpo existen barreras que impiden que la mayoría de los microorganismos con los cuales se tiene contacto lleguen a causar una infección o enfermedad. Para prevenir y controlar enfermedades infecciosas, el sistema inmunitario tiene tres líneas de defensa que operan en diferentes momentos a medida que avanza la infección. Este capítulo examina la primera línea de defensa: los mecanismos de la **inmunidad innata,** que están listos para entrar en acción en todo momento y que funcionan desde el inicio de una infección. La segunda línea de defensa la constituyen los mecanismos inmunitarios que se movilizan una vez que las células del sistema inmunitario han detectado la presencia de infección y han activado la expresión génica y la síntesis de proteínas necesarias para montar la respuesta. Estos mecanismos inducidos de inmunidad innata que requieren de unas cuantas horas a cuatro días de desarrollo para volverse completamente funcionales son tema del capítulo 3. La tercera línea de defensa, la respuesta inmunitaria adaptativa, se reserva para una minoría reducida de infecciones que la inmunidad innata no puede someter. Aunque lenta para movilizarse, la respuesta inmunitaria adaptativa es más poderosa que la respuesta innata y tiene la ventaja añadida de proporcionar una inmunidad más duradera para infecciones ulteriores por el patógeno. Los mecanismos de la inmunidad adaptativa se estudian de los capítulos 4 a 11 de este libro.

2-1 Las barreras físicas colonizadas por microorganismos comensales protegen contra las infecciones por patógenos

La superficie exterior del cuerpo humano abarca la piel y los epitelios mucosos que recubren las vías digestivas, respiratorias y urogenitales. Estos tejidos epiteliales proporcionan barreras físicas y químicas eficaces que evitan que los patógenos en el ambiente externo accedan a los órganos y tejidos internos (figura 2-1). Las grandes comunidades de **microorganismos comensales** que colonizan la piel y las superficies mucosas de los individuos sanos (véase la sección 1-1) son un factor de disuasión adicional a la invasión de patógenos. Para aumentar sus números y convertirse en una infección, cualquier patógeno infeccioso debe competir con éxito contra los comensales residentes por nutrientes y espacio. Las cepas patógenas no siempre son competitivas, según lo ejemplifican las infecciones por *Clostridium difficile*, que sólo pueden prosperar en individuos enfermos cuyas poblaciones de bacterias comensales hayan sido diezmadas por uno o más esquemas de antibióticos (véase la figura 1-2).

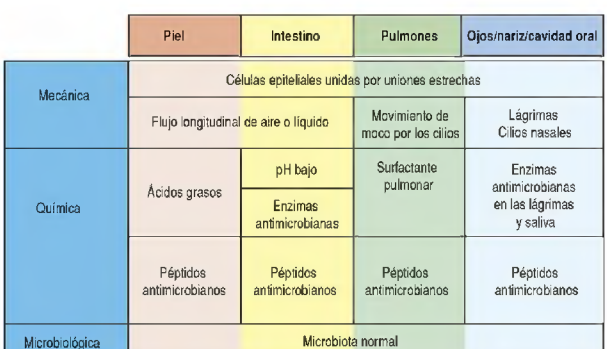


Figura 2-1 Diversas barreras evitan que los patógenos crucen el epitelio y colonicen los tejidos. El epitelio de superficie proporciona barreras mecánicas, químicas y microbiológicas a la infección.

Antes del nacimiento, los bebés mamíferos no tienen microorganismos comensales. Al nacimiento y por el contacto con la vagina materna, la piel y la superficie mucosa del lactante comienza a poblarse con comensales provenientes de los familiares, amigos y mascotas. Las superficies mucosas proporcionan un hábitat mucho mayor y más rico para los microorganismos comensales que la piel; el intestino es un hábitat particularmente favorable debido a que proporciona una fuente abundante y confiable de alimento. Más de 1000 especies de bacterias habitan en el intestino humano y la población combinada de células bacterianas supera el número de células en el cuerpo humano en 10 a una. Al haber coevolucionado con los mamíferos placentarios por más de 100 millones de años, muchas bacterias comensales han desarrollado relaciones simbióticas con sus hospedadores, lo que mejora mutuamente su nutrición, metabolismo y salud general. Una evidencia directa del beneficio de tener y mantener relaciones comensales es la mala salud de los ratones de laboratorio cuando se les cría desde el nacimiento en un ambiente completamente libre de gérmenes. La población de los microorganismos comensales, conocida como microbiota, se considera cada vez más como una parte importante e integral de un cuerpo humano saludable que necesita cuidarse. Debido a que el sistema inmunitario está relativamente poco desarrollado al nacimiento, su mejora continua después de éste se ve influenciada y modelada por la adquisición de microbiota.

2-2 Los patógenos intracelulares y extracelulares requieren diferentes tipos de respuesta inmunitaria

Los patógenos son un grupo diverso de microorganismos que utilizan al cuerpo humano de diferentes maneras. Una distinción clave, que determina qué tipo de respuesta inmunitaria puede ser eficaz, puede hacerse entre patógenos que viven y se multiplican en los espacios entre las células humanas para producir **infecciones extracelulares**, y los patógenos que se multiplican dentro de las células humanas para producir **infecciones intracelulares** (figura 2-2). Los patógenos extracelulares son accesibles a las moléculas solubles del sistema inmunitario, no así las formas intracelulares. La estrategia usada para atacar a los patógenos intracelulares es destruir a las células humanas en que los patógenos están viviendo. Este sacrificio interfiere con el ciclo de vida del patógeno, y expone a los que fueron expulsados de las células muertas a las moléculas solubles del sistema inmunitario.

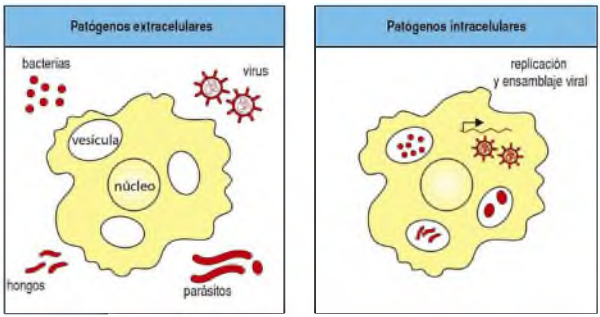


Figura 2-2 Los patógenos pueden estar presentes dentro y fuera de las células humanas. Al invadir el cuerpo humano, las cuatro clases de patógenos –bacterias, virus, hongos y parásitos- pueden estar presentes en los espacios extracelulares del tejido infectado (panel izquierdo). Los virus y algunas bacterias necesitan penetrar las células humanas para poder replicarse (panel derecho).

Muchos patógenos tienen ciclos de vida que involucran tanto formas extracelulares como intracelulares. Por ejemplo, cuando las partículas del

virus de la gripe entran por primera vez a las vías respiratorias son extracelulares y susceptibles al ataque de las moléculas solubles del sistema inmunitario. Una vez que las partículas virales han infectado a las células epiteliales que recubren las vías respiratorias, éste deja de ser el caso. En esta etapa del ciclo vital del virus, las células infectadas pueden ser reconocidas y eliminadas por células efectoras del sistema inmunitario, que detectan cambios inducidos por virus en la superficie de las células infectadas. Con la replicación del virus en la célula epitelial y la liberación de partículas virales al espacio extracelular, el virus vuelve a convertirse en el objetivo de moléculas efectoras solubles.

2-3 El complemento es un sistema de proteínas plasmáticas que marcan a los patógenos para su destrucción

Tan pronto como un patógeno penetra una barrera epitelial y comienza a vivir en un tejido humano, los mecanismos de defensa de la inmunidad innata entran en acción. Una de las primeras armas en accionarse es un sistema de proteínas solubles producidas de manera constitutiva por el hígado y que están presentes en la sangre, linfa y líquidos extracelulares. Estas proteínas plasmáticas se conocen en conjunto como **sistema del complemento** o simplemente **complemento**. El complemento recubre la superficie de las bacterias y las partículas virales extracelulares, y las hace más fáciles de fagocitar (véase la sección 1-10). Sin tal recubrimiento proteínico, muchas bacterias resisten la fagocitosis, en especial las que están cubiertas por gruesas cápsulas de polisacárido.

Muchos componentes del complemento son enzimas proteolíticas, o proteasas, que circulan en formas funcionalmente inactivas conocidas como **cimógenos**. La infección induce la **activación del complemento**, que procede por una serie o cascada de reacciones enzimáticas en que intervienen las proteasas, cada una de las cuales escinde y activa la siguiente enzima en la vía. Cada proteasa es altamente específica para el componente del complemento que escinde, y la escisión suele ocurrir en un solo sitio. Muchas de estas enzimas pertenecen a la gran familia de las serinproteasas, que también incluye las enzimas digestivas quimiotripsina y tripsina.

Aunque el sistema del complemento está constituido por más de 30 proteínas, el **componente 3 del complemento (C3)** es por mucho el más importante. Mientras que los pacientes que carecen de otros componentes del complemento sufren de inmunodeficiencias relativamente menores, quienes carecen de C3 son propensos a infecciones graves sucesivas. Siempre que el complemento es activado por una infección lleva a la escisión de C3 en el fragmento pequeño C3a y el fragmento grande C3b. En el proceso, algunos de los fragmentos C3b se unen de modo covalente a la superficie del patógeno (figura 2-3). La fijación de C3b a las superficies del patógeno es la función esencial del sistema del complemento; se le llama **fijación del complemento** porque C3b se une de manera firme al patógeno. El fragmento C3b unido marca al patógeno para su destrucción

por fagocitos y también puede organizar la formación de complejos proteínicos que dañan la membrana del agente invasor. El fragmento C3a, soluble, contribuye también a las defensas del cuerpo al actuar como quimioatrayente que convoca células efectoras, incluidos fagocitos, desde la sangre hacia el sitio de infección.

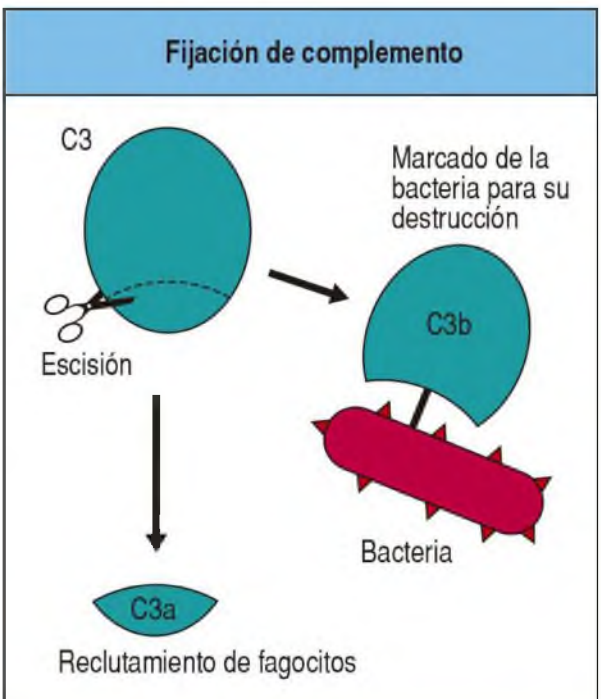


Figura 2-3 La activación del complemento logra el enlace covalente de C3b a la superficie de un patógeno. El suceso clave en la activación del complemento por un patógeno es la escisión

proteolítica de los fragmentos del complemento C3. Esta escisión produce un fragmento C3b, grande, y un fragmento C3a, pequeño. El primero tiene reactividad química y forma un enlace covalente con la superficie del patógeno, lo cual marca a éste como peligroso. C3a recluta células fagocíticas en el sitio de infección.

La característica única de C3 que subyace a su peculiar y potente función es un enlace tioéster de alta energía dentro de la glucoproteína. El componente C3 se produce en forma inactiva y así ingresa en la circulación, con el tioéster secuestrado y estabilizado en el interior hidrófobo de la proteína. Cuando C3 se escinde en C3a y C3b, el enlace se expone y experimenta un ataque nucleofílico de moléculas de agua o de los grupos amino e hidroxilo de proteínas y carbohidratos de las superficies de los patógenos. Esto da por resultado que algunos de los fragmentos C3b queden unidos de modo covalente al patógeno (figura 2-4). Los enlaces tioéster de la vasta mayoría de las moléculas de C3b son atacados por agua, por lo cual la mayor parte del C3b permanece en solución en forma hidrolizada inactiva.

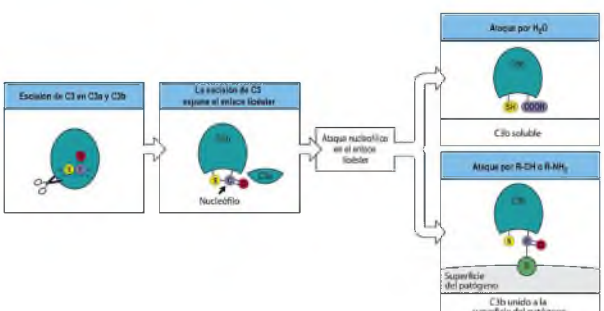


Figura 2-4 La escisión de C3 expone un enlace tioéster reactivo que une de manera covalente el fragmento C3b a la superficie del patógeno. El fragmento C3 circulante es una serinproteasa inactiva que consiste en las cadenas polipeptídicas α y β, en las cuales un enlace tioéster en la cadena α es protegido contra la hidrólisis en el interior hidrófobo de la proteína. El enlace tioéster se representa en los dos recuadros superiores mediante las letras S, C y O dentro de círculos. La molécula C3 se activa por escisión de la cadena-α para dar los fragmentos C3a y C3b. Esto expone el enlace tioéster de C3b al ambiente hidrófilo. Los enlaces tioéster de la mayoría de los fragmentos C3b serán hidrolizados de manera espontánea por agua, como se muestra en el recuadro inferior izquierdo, pero una minoría reaccionará con grupos hidroxilo y amino de moléculas de la superficie

del patógeno, enlazando C3b a esta superficie, como se muestra en el recuadro inferior derecho.

Se definen tres vías de activación del complemento. Aunque difieren en el modo en que son inducidas y en las primeras reacciones de la cascada, las tres conducen a la activación de C3, el depósito de C3b en la superficie del patógeno y la puesta en marcha de mecanismos efectores similares para la destrucción de patógenos (figura 2-5). La vía que funciona al inicio de la infección es la **vía alterna de activación del complemento**. Una segunda vía, la **vía de la lectina de activación del complemento**, también es parte de la inmunidad innata, pero es inducida por infección y requiere algún tiempo antes de adquirir fuerza. La tercera vía, o **vía clásica de activación del complemento**, es parte tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa y requiere la unión de anticuerpo o una proteína del sistema inmunitario innato llamada proteína C reactiva a la superficie del patógeno. Los nombres de las vías reflejan el orden de su descubrimiento: la vía clásica fue descubierta primero, luego la vía alterna y al último la vía de la lectina. El nombre de complemento se acuñó porque las funciones efectoras realizadas por estas proteínas se vieron como un "complemento" a la función de enlace de los anticuerpos al patógeno en la vía clásica de activación del complemento y destrucción del patógeno.

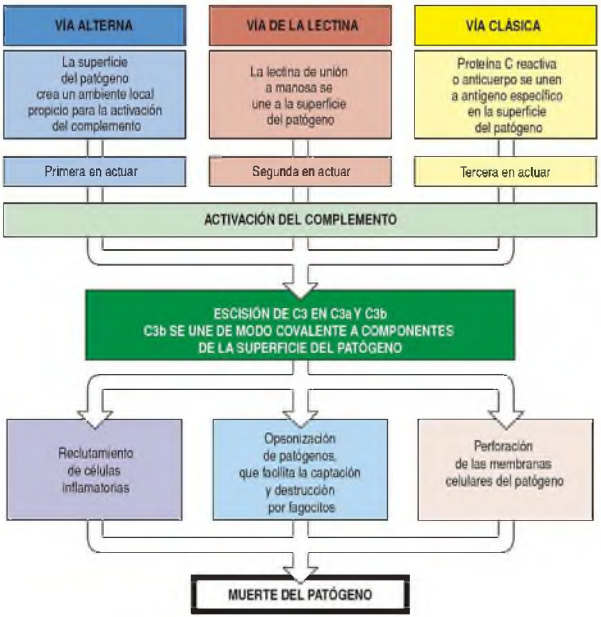


Figura 2-5 Las tres vías de activación del complemento. La vía alterna de activación del complemento es iniciada por cambios en el ambiente fisicoquímico local, causados por los constituyentes de algunas superficies bacterianas. La vía alterna actúa en las primeras fases de la infección. La vía mediada por lectina es iniciada por la lectina de unión a manosa del plasma, la cual se une a carbohidratos presentes en las células bacterianas y otros patógenos. La vía mediada por lectina es inducida por infección y contribuye a la inmunidad innata. La vía clásica es iniciada en la inmunorreacción innata por la unión de proteína C reactiva a superficies bacterianas, y en la respuesta inmunitaria adaptativa por la unión de anticuerpos a superficies de patógenos.

2-4 Al inicio de una infección, la activación del complemento procede por la vía alterna

Primero se describe la vía alterna de activación del complemento, que es una de las primeras respuestas del sistema inmunitario innato, en especial a la infección bacteriana; C3 se produce en el hígado y se secreta en la sangre en una conformación que secuestra al enlace tioéster en una forma inactiva dentro del interior hidrófobo de la proteína. Con lentitud y sin escisión, C3 cambia de forma espontánea su conformación y expone el enlace tioéster. En el ambiente acuoso de la sangre, el enlace tioéster se vuelve activo y rápidamente forma un enlace covalente que une a C3 con otra molécula que tiene ya sea un grupo amino o uno hidroxilo. Esto suele incluir a una molécula de agua, ya que son muy abundantes, y resulta en una forma de C3 llamada **iC3** o **C3(H_2O).** Esta hidrólisis es el primer paso en la vía alternativa de activación del complemento.

El ambiente cercano a la superficie de ciertos patógenos, en especial bacterias, aumenta la velocidad a la que se hidroliza C3 para producir iC3. Para facilitar la producción de iC3 también se cuenta con concentraciones elevadas de C3 en la sangre (unos 1.2 mg/mL). La forma iC3 se une al **factor B** del complemento inactivo, lo cual hace a este factor susceptible a la escisión por la proteasa **factor D**. Esta reacción produce un fragmento pequeño, Ba, que se libera, y un fragmento grande, Bb, que tiene actividad de proteasa y permanece unido a iC3. El complejo iC3Bb se une a moléculas de C3 intactas, y su actividad de proteasa las separa de manera eficiente en fragmentos C3a y C3b, con exposición del enlace tioéster que está en C3b. Con cifras elevadas de moléculas C3 escindidas y activadas, algunos fragmentos C3b se unen de manera covalente a los grupos amino e hidroxilo en la superficie externa del patógeno (figura 2-6).

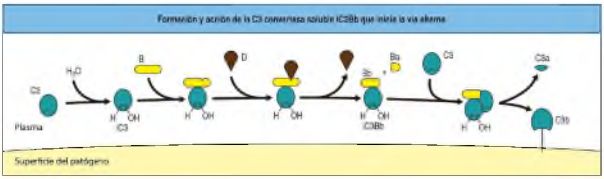


Figura 2-6 Formación y acción de la C3 convertasa soluble que inicia la vía alterna de activación del complemento. En el plasma contiguo a una superficie microbiana el enlace tioéster de C3 se hidroliza de manera espontánea a baja frecuencia. Esto activa C3, que entonces se une a factor B. La escisión de B por la serinproteasa factor D produce una C3 convertasa soluble, llamada iC3Bb, que entonces activa moléculas de C3 por escisión en C3b y C3a. Parte de los fragmentos C3b se unen de modo covalente a la superficie microbiana.

Las proteasas que escinden y activan C3 se denominan **C3 convertasas**; iC3Bb es un ejemplo de C3 convertasa soluble. Al igual que iC3, C3b unido a patógeno se enlaza con factor B y facilita la escisión de éste por el factor D. Esta reacción hace que se libere Ba y se forme un complejo C3bBb en la superficie microbiana. C3bBb es una potente C3 convertasa, llamada **C3 convertasa alterna**; actúa justo en la superficie del patógeno (figura 2-7). C3bBb se une a C3 y lo escinde en C3b y Bb, con activación del enlace tioéster. Dado que esta convertasa se sitúa en la superficie del patógeno y es incapaz de difundirse como iC3Bb, una mayor proporción de los fragmentos C3b que produce se fijan al patógeno. Una vez que se han ensamblado algunas moléculas de C3 convertasa, escinden más C3 y fijan más C3b en la superficie microbiana, lo que lleva al ensamblaje de aún más convertasa. Este proceso de realimentación positiva, en el cual el producto C3b de la reacción enzimática puede ensamblar más enzima, lleva a la amplificación progresiva de la rotura de C3. Poco tiempo después del depósito inicial de unas cuantas moléculas de C3b, el patógeno queda cubierto (figura 2-8).

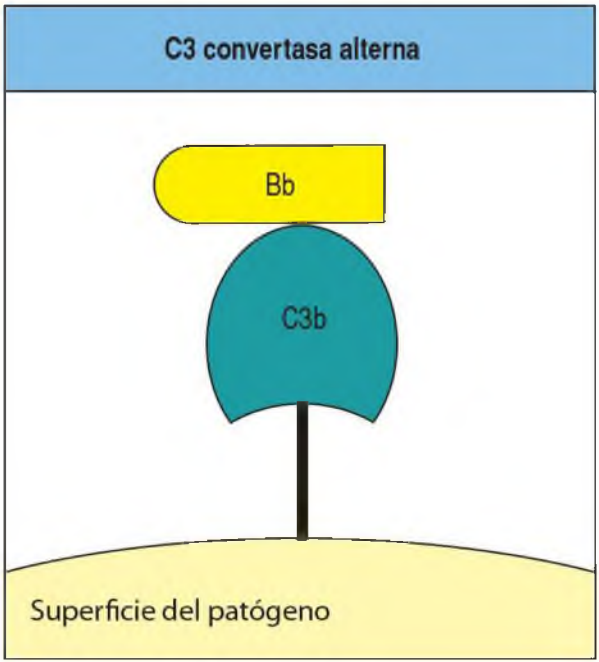


Figura 2-7 La C3 convertasa de la vía alterna es un complejo de C3b y Bb. En este complejo el fragmento Bb del factor B proporciona la actividad de proteasa para escindir C3, y el fragmento C3b de C3 coloca la enzima en la superficie del patógeno.

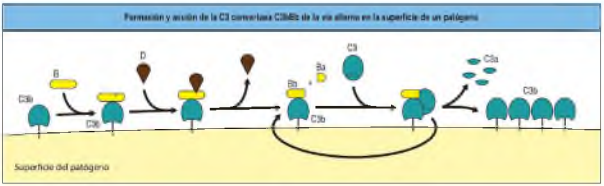


Figura 2-8 Formación y acción de la C3 convertasa C3Bb de la vía alterna en una superficie microbiana. A través de la acción de la C3 convertasa iC3Bb, los fragmentos C3b se unen a la superficie microbiana (figura 2-6). Éstos fijan factor B, que entonces es fragmentado por factor D para producir C3bBb, la convertasa unida a superficie de la vía alterna. Esta enzima escinde C3 para producir más fragmentos C3b unidos al microorganismo y fragmentos C3a pequeños solubles. Los fragmentos C3b pueden usarse para hacer más C3 convertasa, lo que amplifica la activación de C3, o a fin de aportar ligandos para los receptores de las células fagocíticas. Estos fragmentos de C3a pequeños solubles atraen fagocitos a los sitios de fijación de complemento.

2-5 Proteínas regulatorias determinan la magnitud y el sitio del depósito de C3b

Como se vio en la sección 2-4, la C3 convertasa alterna C3bBb es capaz de inducir reacciones rápidas y explosivas porque una molécula de C3bBb puede catalizar la formación de numerosas moléculas adicionales de C3bBb. Han surgido por evolución dos categorías amplias de **proteínas de control del complemento** para regular estas reacciones, lo cual realizan principalmente estabilizando o degradando C3b en las superficie celulares. Una clase comprende proteínas plasmáticas que interactúan con C3b unido a superficies celulares humanas y microbianas; la otra incluye proteínas de membrana en células humanas que impiden la fijación del complemento en la superficie celular.

La proteína plasmática **properdina (factor P)** incrementa la rapidez y potencia de la activación del complemento al unirse a la C3 convertasa C3bBb en superficies microbianas e impedir su degradación por proteasas (figura 2-9, parte superior). El efecto de la properdina es contrarrestado por la proteína plasmática **factor H**, que se une a C3b y facilita su escisión ulterior a una forma llamada iC3b por la serinproteasa plasmática **factor I** (figura 2-9, parte central). El fragmento iC3b no puede ensamblar una C3 convertasa, de modo que la acción combinada de los factores H e I reduce el número de moléculas de C3 convertasa en la superficie del patógeno.

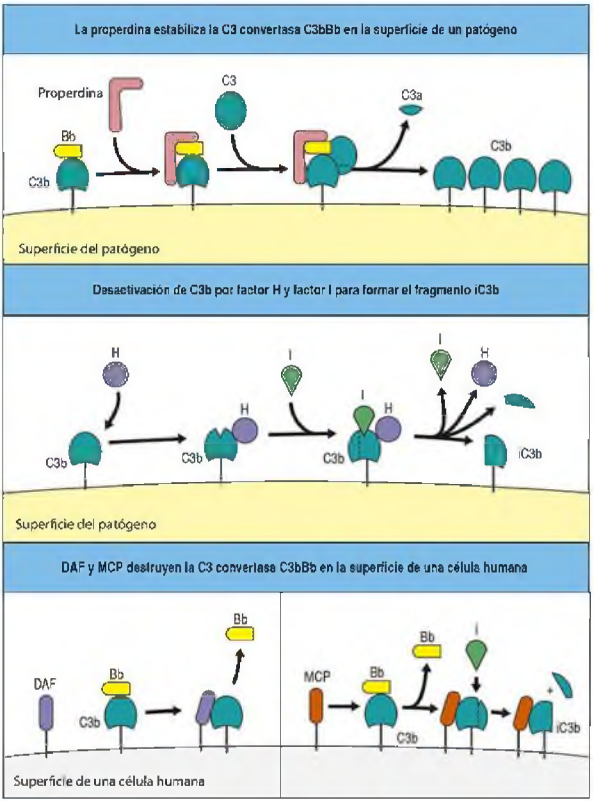


Figura 2-9 La formación y estabilidad de la convertasa C3 alternativa sobre las superficies celulares son determinadas por proteínas de control del complemento. Parte superior: la proteína soluble properdina (factor P) se une a C3bBb y amplía su tiempo de vida en la superficie microbiana. Parte intermedia: el factor H se une a C3b y cambia su conformación a una que es susceptible a la escisión por el factor I. Es producto de esta escisión es el fragmento iC3b de C3,

que permanece unido a la superficie del patógeno pero no puede formar una C3 convertasa. Parte inferior: cuando se forma C3bBb en la superficie de una célula humana es destruida con rapidez por la acción de una de dos proteínas de membrana: factor acelerador de la descomposición (DAF) o proteína cofactor de membrana (MCP). De manera combinada, estas proteínas regulatorias aseguran que gran parte del complemento se fije a las superficies del patógeno y poco a las células humanas.

La importancia de la regulación negativa por los factores H e I es ilustrada por la inmunodeficiencia que sufren los pacientes que, por razones genéticas, carecen de factor I. En estas personas, la formación de la C3 convertasa C3bBb continúa sin control hasta que agota la reserva de C3 en sangre, líquido extracelular y linfa. Cuando enfrenta infecciones bacterianas, la persona con deficiencia de factor I fija cantidades anormalmente pequeñas de C3b en las superficies bacterianas, lo cual lleva a una depuración bacteriana menos eficiente por los fagocitos. En consecuencia, esta persona será más susceptible de lo usual a infecciones óticas y abscesos causados por bacterias encapsuladas, es decir, bacterias cubiertas por una gruesa capa de polisacárido, las cuales son fagocitadas de manera mucho más eficiente cuando se recubren de complemento.

La segunda categoría de proteínas de control del complemento comprende proteínas de membrana de células humanas; estas proteínas interfieren con la activación del complemento en superficies celulares humanas. El **factor acelerador de la descomposición (DAF)** se une al componente C3b de la C3 convertasa alterna, con lo que causa su disociación y desactivación. La **proteína cofactor de membrana (MCP)** tiene esta misma función, pero el enlace de MCP a C3b también la hace susceptible a la rotura y desactivación por factor I (figura 2-9, parte inferior). Las funciones de MCP son similares a las del regulador del complemento soluble llamado factor H, que también puede unirse a la membrana; el factor H tiene un sitio de unión para ácido siálico, un componente de los carbohidratos de la superficie celular humana pero ausente en la mayoría de las bacterias. Como una estrategia para evadir las acciones del complemento algunas especies de bacterias, como *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*, cubren sus superficies celulares con ácido siálico y así imitan las células humanas. En consecuencia, cuando se deposita C3b en la superficie de estas bacterias es desactivado con facilidad por el factor H unido al ácido siálico bacteriano.

Muchas de las diversas proteínas que regulan el complemento, como DAF, MCP y factor H, son estructuras alargadas que se forman con cantidades

variables de módulos estructuralmente similares llamados **módulos de proteína de control del complemento (PCC)**. Cada módulo consta de unos 60 aminoácidos que se pliegan en un sándwich compacto de dos rebanadas de lámina plegada β-estabilizadas por dos enlaces disulfuro conservados. Las proteínas formadas por módulos PCC también se denominan **reguladores de la activación del complemento (RCA)**.

El efecto combinado de las reacciones que promueven y regulan la activación de C3 es asegurar que en la práctica C3b se deposite sólo en las superficies de microorganismos patógenos y no en células humanas. De esta manera, el sistema del complemento aporta una manera simple y eficaz de distinguir las células humanas de las microbianas, y de guiar los mecanismos de muerte y destrucción hacia patógenos invasores y lejos de las células y tejidos sanos. En inmunología, este tipo de distinción se denomina discriminación entre lo ajeno y lo propio.

2-6 La fagocitosis por macrófagos constituye una primera línea de defensa celular contra microorganismos invasores

Cuando un patógeno invade un tejido humano, las primeras células efectoras del sistema inmunitario que encuentra son los macrófagos residentes. Los **macrófagos** son las formas maduras de los monocitos circulantes (véase la figura 1-11, p. 13) que han dejado la sangre y adquirido residencia en los tejidos. Abundan en los tejidos conjuntivos, los recubrimientos de las vías digestiva y respiratoria, los alvéolos pulmonares y el hígado, donde se denominan **células de Kupffer**. Los macrófagos son células fagocíticas de larga vida que participan tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa.

Aunque los macrófagos son capaces de fagocitar bacterias y otros microorganismos de manera inespecífica, el proceso es más eficiente gracias a receptores situados en su superficie que se unen a ligandos específicos en las superficies microbianas. Uno de tales receptores se une a fragmentos C3b que se han depositado en gran densidad en la superficie de un patógeno por activación de la vía alterna del complemento. Este receptor se denomina **receptor 1 de complemento** (**CR1**). La interacción de un grupo de fragmentos C3b situados en un patógeno con un grupo de moléculas CR1 situadas en un macrófago facilita la fagocitosis y destrucción del patógeno. Las bacterias cubiertas de C3b son fagocitadas de manera más eficiente: la cobertura de un patógeno con una proteína que facilita la fagocitosis se denomina **opsonización** (figura 2-10).

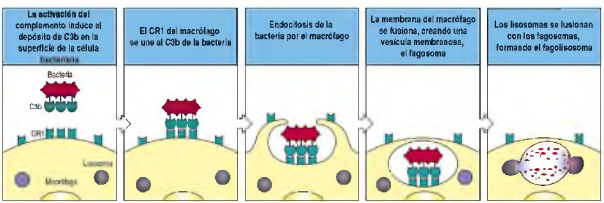


Figura 2-10 Receptores de complemento en los fagocitos activan la captación y destrucción de patógenos cubiertos de C3b. Los fragmentos C3b unidos de manera covalente a la superficie del patógeno (en este caso una bacteria) recubren ésta, y se unen a moléculas de receptor de

complemento 1 (CR1) en la superficie de un fagocito, con lo cual fijan la bacteria al fagocito. Señales intracelulares generadas por CR1 intensifican la fagocitosis de la bacteria y la fusión de los lisosomas con enzimas degradativas y moléculas tóxicas al fagosoma. En última instancia, la bacteria es destruida.

El CR1 protege además la superficie de las células en que se expresa. Como MCP y factor H, el CR1 impide la acción de la C3 convertasa al hacer a C3b susceptible a la escisión por factor I. Durante la fagocitosis, algunas de las moléculas CR1 de los macrófagos tendrán esta función protectora mientras que otras ensamblarán los fragmentos C3b depositados en la superficie del patógeno. Al igual que MCP y factor H, el CR1 está formado por módulos de PCC.

Otros dos receptores presentes en los macrófagos, el **receptor 3 de complemento** (**CR3**) y el **receptor 4 de complemento** (**CR4**), se unen a fragmentos iC3b en las superficies microbianas. Aunque el fragmento iC3b no tiene actividad de convertasa, facilita la fagocitosis y la destrucción del patógeno al actuar como el ligando para CR3 y CR4. Estos receptores carecen de relación estructural con CR1, al ser miembros de una familia de glucoproteínas de superficie, las integrinas, que contribuyen a las interacciones adhesivas entre células. Los receptores CR1, CR3 y CR4 son más eficientes en la fagocitosis de patógenos cubiertos de complemento cuando trabajan juntos que cada uno por separado. La combinación de opsonización por complemento activado en la vía alterna y ulterior fagocitosis por macrófagos permite el reconocimiento y la destrucción de los patógenos desde el mismo comienzo de una infección.

2-7 Las proteínas terminales del complemento lisan patógenos, formando un poro en la membrana

El producto más importante de la activación del complemento es la unión de C3b a las superficies de los patógenos. Sin embargo, la cascada de reacciones del complemento se extiende más allá de esta etapa, para abarcar otros cinco componentes del complemento (figura 2-11). El fragmento C3b se une a la convertasa C3 alterna para producir una enzima que actúa en el componente C5 del complemento y se denomina **C5 convertasa alterna**; consta de Bb más dos fragmentos C3b designado C3b2Bb. (figura 2-12).

Componentes terminales del complemento que forman el complejo de ataque de membrana		
Proteína	**Concentración en suero (µ/ml)**	**Función**
C5	85	Al activarse, el fragmento C5b soluble inicia el ensamblaje del complejo de ataque de membrana en solución
C6	60	Se une a C5b y lo estabiliza. Forma un sitio de unión para C7
C7	55	Se une a C5b6 y expone una región hidrófoba que permite la fijación a la membrana celular
C8	55	Se une a C5b67 y expone una región hidrófoba que se inserta en la membrana celular
C9	60	Polimerización sobre el complejo C5b678 para formar un canal que atraviesa el espesor de la membrana, el cual altera la integridad de la membrana y puede causar la muerte celular

Figura 2.11 **Componentes terminales de la vía del complemento.**

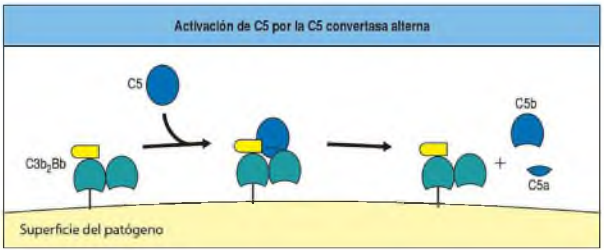


Figura 2-12 El componente C5 del complemento es escindido por C5 convertasa para formar un fragmento activo soluble C5b. La C5 convertasa de la vía alterna consta de dos moléculas de C3b y una de Bb ($C3b_2Bb$). C5 se une al componente C3b de la convertasa y es escindido en los fragmentos C5a y C5b, de los cuales C5b inicia el ensamblaje de los componentes terminales del complemento.

El componente C5 del complemento tiene semejanza estructural con C3 pero carece del enlace tioéster y realiza una función distinta. Es escindido por la C5 convertasa en un fragmento C5a pequeño y otro C5b grande (figura 2-12). La función de C5b es iniciar la formación de un **complejo de ataque a la membrana**, que puede producir orificios en las membranas de patógenos bacterianos y células eucariotas. De manera sucesiva, C6 y C7 se unen a C5b; estas interacciones exponen un sitio hidrófobo en C7, el cual se inserta en la bicapa lipídica. Cuando C8 se une a C5b se expone un sitio hidrófobo, y al insertarse en la membrana esta parte de C8, inicia la polimerización de C9, el componente que forma los poros transmembrana (figura 2-13). Los componentes del complejo de ataque de membrana se enumeran en la figura 2-11, donde también se resumen sus actividades.

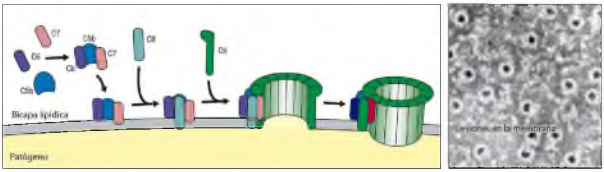


Figura 2-13 El complejo de ataque a la membrana se ensambla a fin de generar un poro en la

bicapa lipídica de la membrana. La secuencia de pasos y su orden aproximado se presentan aquí en forma esquemática. C5b se genera con la escisión de C5 por la C5 convertasa alterna $C3b_2Bb$. Entonces C5b forma un complejo por enlace sucesivo de una molécula de C6, C7 y C8. Al formar el complejo, C7 y C8 sufren un cambio conformacional que expone sitios hidrófobos, los cuales se insertan en la membrana. Este complejo causa algún daño a la membrana y también induce la polimerización de C9. A medida que cada molécula de C9 se agrega al polímero, expone un sitio hidrófobo y lo inserta en la membrana. Pueden agregarse hasta 16 moléculas de C9 para generar un canal transmembrana de 100 Å de diámetro. El canal daña la membrana bacteriana externa, lo cual mata a la bacteria. En el laboratorio, el eritrocito es una célula conveniente para medir la lisis mediada por complemento. La micrografía electrónica muestra una membrana eritrocítica con complejos de ataque a membrana vistos desde arriba. Micrografía cortesía de S. Bhakdi y J. Tranum-Jensen.

Aunque en el laboratorio la perforación de membranas por el complejo de ataque de membrana luce impresionante, sigue siendo limitada la evidencia clínica que demuestre la importancia de los componentes C5 a C9. El efecto más claro de deficiencia de cualquiera de estos componentes es incrementar la susceptibilidad a la infección por bacterias del género *Neisseria*, una especie que difiere de la que causa la enfermedad de transmisión sexual gonorrea y una forma común de meningitis bacteriana. No es rara la deficiencia hereditaria de algunos componentes del complemento. Por ejemplo, uno de cada cuatro japoneses es heterocigoto para la deficiencia de C9, lo cual predice que uno de cada 1 600 de ellos será del todo deficiente en C9.

La actividad de los componentes terminales del complemento en células humanas es regulada por proteínas solubles y relacionadas con la superficie. Las proteínas solubles llamadas **proteína S, clusterina** y **factor J** impiden que el complejo soluble de C5b con C6 y C7 se una a las membranas celulares. En la superficie de las células humanas, proteínas **llamadas factor de restricción homólogo (HRF)** y **CD59** (que también recibe el nombre de **protectina**) impiden el reclutamiento de C9 por el complejo de C5b, C6, C7 y C8 (figura 2-14). DAF, HRF y CD59 se unen todos a la membrana plasmática por medio de colas del lípido glucosilfosfatidilinositol. La síntesis anormal de esta cola es la causa común de la **hemoglobinuria paroxística nocturna**, una enfermedad caracterizada por episodios de lisis mediada por complemento de eritrocitos que carecen de DAF, HRF o CD59 en su superficie.

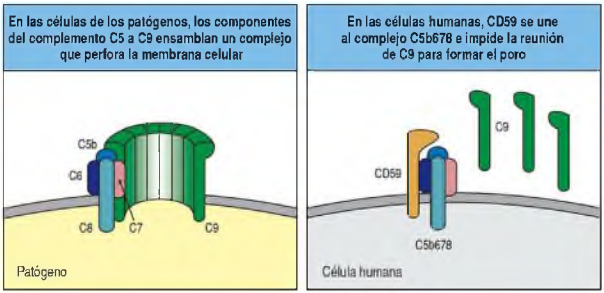


Figura 2-14 CD59 impide el ensamblaje del complejo de ataque a la membrana en las células humanas. Izquierda: formación de un poro por el complejo de ataque de membrana (MAC) en un microorganismo patógeno. Derecha: modo en que la proteína de superficie humana CD59 impide la formación de poros en las células humanas. Al unirse al complejo C5b678, CD59 impide la polimerización de C9 en la membrana para formar un poro. El factor de restricción homólogo (HRF, no se muestra) trabaja del mismo modo.

2-8 Péptidos pequeños liberados durante la activación del complemento inducen inflamación local

Durante la activación del complemento, C3 y C5 se escinden cada uno en dos fragmentos, de los cuales el mayor (C3b y C5b) continúa la vía de activación del complemento. Los fragmentos más pequeños C3a y C5a, solubles, también tienen actividad fisiológica, e incrementan la inflamación en el sitio de activación del complemento a través de un enlace a receptores en varios tipos celulares. La inflamación (Sección 1-4) es una consecuencia importante de la respuesta inmunitaria innata a la infección, y en ocasiones también se denomina respuesta inflamatoria. En algunas circunstancias, los fragmentos C3a y C5a inducen choque anafiláctico, que es una respuesta inflamatoria aguda que ocurre simultáneamente en distintos tejidos del cuerpo; por ello se les llama **anafilotoxinas**. De las anafilotoxinas, C5a es más estable y potente que C3a. Fagocitos, células endoteliales y mastocitos tienen receptores específicos para C5a y C3a. Los dos receptores están relacionados y están en la superficie de la membrana celular y señaliza a través de la activación de una proteína de unión a nucleótido de guanina.

Las anafilotoxinas inducen la contracción del músculo liso y la degranulación de mastocitos y basófilos, con la consecuente liberación de histamina y otras sustancias vasoactivas que incrementan la permeabilidad capilar. También tienen efectos vasoactivos directos en vasos sanguíneos locales, con lo que incrementan el flujo de sangre y la permeabilidad vascular. Estos cambios facilitan el paso de células y proteínas plasmáticas desde la sangre hasta el sitio de una infección (figura 2-15).

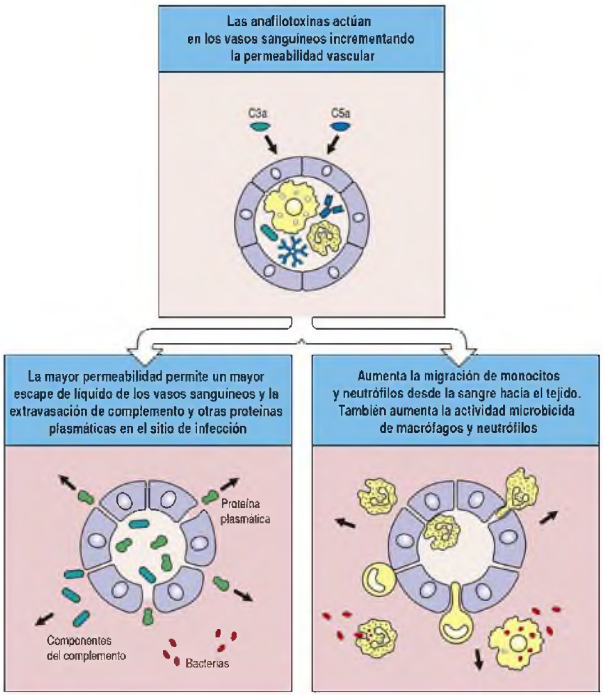


Figura 2-15 C3a y C5a contribuyen a las respuestas inflamatorias locales. Estos pequeños péptidos anafilotóxicos son productos secundarios de la fijación del complemento en los sitios de infección. Actúan en los vasos sanguíneos cercanos para aumentar la respuesta inflamatoria local.

C5 también actúa directamente sobre los neutrófilos y monocitos para incrementar su adhesión a las paredes de los vasos sanguíneos, y actúa como quimiotáctico para dirigir su migración hacia sitios en que se fija complemento. También incrementa la capacidad fagocítica de estas células, así como la expresión de CR1 y CR3 en sus superficies. De esta forma, las anafilotoxinas actúan con otros componentes del complemento para acelerar la destrucción de los patógenos por los fagocitos.

2-9 Varias clases de proteínas plasmáticas limitan la propagación de las infecciones

Además del complemento, otros tipos de proteínas plasmáticas impiden la invasión y colonización de los tejidos humanos por microorganismos. El daño a los vasos sanguíneos activa el **sistema de la coagulación**, una cascada de enzimas plasmáticas que forma coágulos sanguíneos. Los microorganismos se inmovilizan en los coágulos y éstos impiden que pasen a la sangre y la linfa, además de reducir la pérdida de sangre y líquido. Las plaquetas son un componente importante de los coágulos sanguíneos, y durante la formación de un coágulo liberan diversas sustancias altamente activas desde sus gránulos de almacenamiento. Entre ellas se incluyen prostaglandinas, enzimas hidrolíticas, factores de crecimiento y otros mediadores que estimulan diversos tipos celulares para que contribuyan a la defensa antimicrobiana, la cicatrización de las heridas y la inflamación. Otros mediadores más, como el péptido vasoactivo bradicinina, se producen en el **sistema de las cininas**, una segunda cascada enzimática de proteínas plasmáticas que es activada por daño tisular. Al causar vasodilatación, la bradicinina incrementa el suministro de los materiales solubles y celulares de la inmunidad innata hacia el sitio infectado.

Como parte de su mecanismo invasor, muchos patógenos elaboran proteasas de superficie celular o secretoras. Estas enzimas degradan tejidos humanos y ayudan a la diseminación del patógeno, además de que pueden desactivar proteínas antimicrobianas. En algunos casos las proteasas son producidas por el patógeno; en otros el patógeno secuestra una proteasa humana para sus propios fines. Un ejemplo es la bacteria *Streptococcus pyogenes*, que adquiere la proteasa humana plasmina en su superficie. En respuesta, las secreciones y el plasma humanos contienen **inhibidores de proteasa**, que constituyen alrededor del 10% de las proteínas séricas. Entre ellas están las **macroglobulinas α_2,** glucoproteínas con masa molecular de 180 kDa que circulan como monómeros, dímeros y trímeros, y son capaces de inhibir una amplia gama de proteasas. Las macroglobulinas α_2 tienen semejanzas estructurales con el componente del complemento C3, incluida la presencia de enlaces tioéster internos. La molécula de macroglobulina α_2 atrae una proteasa con una región señuelo a la que se permite escindirse. Esto activa la macroglobulina α_2, lo cual

tiene dos efectos: primero, el tioéster se usa para unir de manera covalente la proteasa a la macroglobulina α_2; segundo, la macroglobulina α_2 experimenta un cambio de conformación mediante el cual envuelve la proteasa e impide que ataque otros sustratos (figura 2-16). Los complejos resultantes de proteasa y macroglobulina α_2 son retirados rápidamente de la circulación por un receptor presente en los hepatocitos, fibroblastos y macrófagos.

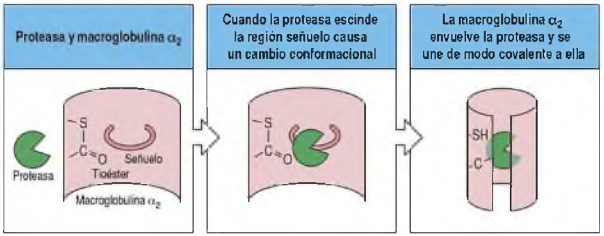


Figura 2-16 La macroglobulina α_2 inhibe proteasas potencialmente lesivas. Las macroglobulinas α_2, contienen un enlace tioéster altamente reactivo. Una macroglobulina α_2 captura primero la proteasa microbiana con una región "señuelo". Cuando la proteasa escinde el señuelo, la macroglobulina α_2 se une a la proteasa de manera covalente por activación del grupo tioéster (panel central). Envuelve la proteasa de modo que no puede acceder a otros sustratos proteínicos, aunque la proteasa conserve su actividad catalítica (panel derecho).

2-10 Los péptidos antimicrobianos destruyen a los patógenos al alterar sus membranas

Los péptidos antimicrobianos son moléculas efectoras solubles de inmunidad innata que exterminan una amplia variedad de patógenos. La principal familia de péptidos antimicrobianos humanos es la de las **defensinas**, péptidos de 35 a 40 aminoácidos ricos en residuos arginina con carga positiva y los cuales de manera característica tienen tres enlaces disulfuro intracatenarios. Se dividen en dos clases, las **defensinas-α** y las **defensinas-β**. La molécula de defensina tiene carácter anfipático, lo cual significa que su superficie tiene tanto regiones hidrófobas como hidrófilas. Esta propiedad permite a las moléculas de defensina penetrar las membranas microbianas y dañar su integridad, lo que constituye el mecanismo por el cual destruyen bacterias, hongos y virus recubiertos (figura 2-17).

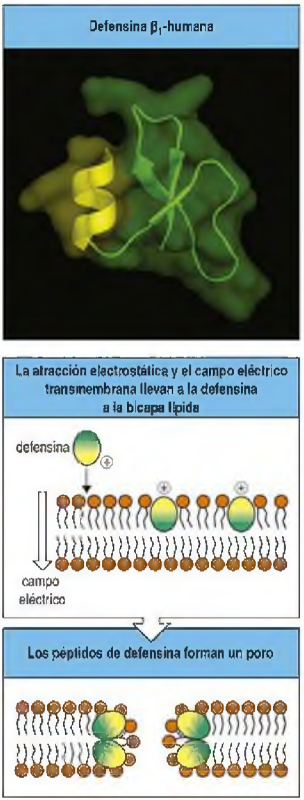


Figura 2-17 Las defensinas alteran las membranas microbianas. La estructura de la defensina β_1 humana se muestra en el panel superior. Está compuesta por un segmento corto de una hélice α (amarillo) que reposa contra tres cadenas de una hoja antiparalelo β (verde) que genera un péptido anfipático con regiones separadas que tienen residuos cargados o hidrófobos. Esta característica permite a las defensinas interactuar con la superficie cargada de la membrana celular y después

insertarse en la bicapa lípida (panel central). Esto conduce a la formación de poros y a una pérdida de integridad de la membrana (panel inferior).

Las defensinas se secretan de forma constitutiva en las superficies mucosas, donde protegen al epitelio de infección por patógenos entéricos y mantienen la flora intestinal normal y la microbiota. Las defensinas-α HD5 y HD6 (también llamadas **criptidinas**) son secretadas por células de Paneth, que son células epiteliales especializadas del intestino delgado que se ubican en la base de las criptas entre las vellosidades intestinales (figura 2-18). Además, las células de Paneth secretan otros agentes antimicrobianos, como la lisozima, que contribuye a la inmunidad innata. Las defensinas-β se expresan en una amplia gama de células epiteliales, en particular las de piel, vías respiratorias y vías urogenitales.

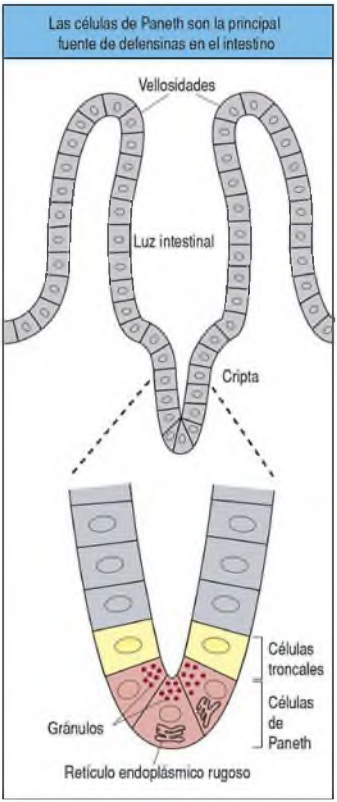


Figura 2-18 Las células de Paneth se localizan en las criptas del intestino delgado. Las defensinas-α HD5 y HD6, también llamadas criptidinas, son producidas exclusivamente por las células de Paneth. En la parte superior del diagrama se muestra la localización de una cripta entre dos vellosidades en la parte distal del intestino delgado (íleon). En la parte inferior se observan las células de Paneth en la base de la cripta y las células troncales epiteliales que les dan origen. Las

células de Paneth también secretan otros factores antimicrobianos, incluidos lisozima y fosfolipasa A2. Aunque son de origen epitelial y no hematopoyético, las células de Paneth pueden considerarse células del sistema inmunitario.

Las defensinas también son producidas por los neutrófilos, los fagocitos predominantes de la inmunidad innata. Los neutrófilos se reclutan a sitios de infección a lo largo del cuerpo como un componente de la respuesta inmunitaria inducida. Las defensinas se empacan en los gránulos de neutrófilos y se utilizan para atacar patógenos que han sido fagocitados por el neutrófilo. Para prevenir que las defensinas dañen células humanas se les sintetiza como parte de polipéptidos inactivos más largos que luego se rompen para liberar el fragmento activo. Incluso entonces, tienen escasa actividad en las condiciones fisiológicas en que se producen realmente, y requieren de la menor fuerza iónica de sudor, lágrimas, luz intestinal o el fagosoma para hacerse del todo activas.

El grupo de defensinas que puede reclutarse a una respuesta inmunitaria innata varía de un individuo a otro. Existen al menos seis defensinas-α y cuatro β (figura 2-19). Las regiones del genoma humano que codifican las defensinas son aún más variables debido a que los individuos difieren en su número de copias de un gen de defensina: de 2 a 14 copias de genes para la defensina-α y de 2 a 12 copias de genes para la defensina-β. El número de copias del gen determina la cantidad de proteína elaborada, con el resultado de que el arsenal de defensinas que un neutrófilo porta varía de una persona a otra. La variación en las secuencias de aminoácidos de las defensinas se correlaciona con sus diferentes capacidades de destruir microorganismos. Por ejemplo, la defensina-β HBD2 se especializa en destruir bacterias gramnegativas, mientras que su pariente HBD3 destruye tanto bacterias gramnegativas como grampositivas. La tinción de Gram púrpura permite distinguir entre dos grades clases de bacterias de importancia médica (véase la figura 1-4). Las defensinas también pueden diferir en cuanto a las superficies epiteliales que protegen: la defensina-α HD5 se secreta en las vías urogenitales femeninas, y la defensina-β HBD1 se secreta tanto en las vías respiratorias como en las urogenitales.

Defensina		Sitio de síntesis	Tejidos que protegen	Regulación de su síntesis
Clase	Nombre			
α	HNP1	Neutrófilos > monocitos, macrófagos, células NK, linfocitos B y algunos T	Epitelio intestinal, placenta y tapón mucoso uterino	Constitutiva
α	HNP2			
α	HNP3			
α	HNP4	Neutrófilos	No determinados	Constitutiva
α	HD5	Células de Paneth > células del epitelio vaginal	Glándulas salivales, tubo digestivo, ojos, vías genitales femeninas, leche materna	Constitutiva e inducida por infección de transmisión sexual
α	HD6	Células de Paneth	Glándulas salivales, tubo digestivo, ojos, leche materna	
β	HBD1	Células epiteliales > monocitos, macrófagos, células dendríticas y queratinocitos	Tubo digestivo, vías respiratorias, vías urogenitales, piel, ojos, glándulas salivales, riñones, plasma	Constitutiva e inducida por infección
β	HBD2			
β	HBD3			
β	HBD4	Estómago (antro gástrico), testículos	Estómago (antro gástrico), testículos	

Figura 2-19 Las defensinas humanas son péptidos antimicrobianos variables. Las defensinas son pequeños péptidos antimicrobianos que se encuentran en las superficies epiteliales y en los gránulos de los neutrófilos. Forman dos familias: las defensinas-α y las defensinas-β. HNP, proteína neutrofílica humana; HD, defensina humana; HBD, defensina-β humana. El antro gástrico es la parte del estómago más cercana a su salida y no secreta ácido.

Ante la presión de la inmunidad humana, los patógenos desarrollan por evolución recursos para escapar al ataque de las defensinas. En respuesta, las presiones que esos patógenos ejercen en el sistema inmunitario humano seleccionan nuevas variantes de defensinas humanas que destruyen a los patógenos de manera más eficiente. Este juego evolutivo del gato y el ratón nunca termina, y su consecuencia es la abundancia y variabilidad de los genes que codifican defensinas acumulados por la población humana. Comparados con la mayoría del resto de los genes de nuestro genoma, los genes de la defensina evolucionan con rapidez. Tal inestabilidad, o plasticidad no es única de los genes de la defensina, sino también se observa en otras familias de genes que codifican proteínas de unión a patógenos de la inmunidad innata.

2-11 Las pentraxinas son proteínas plasmáticas de la inmunidad innata que se unen a los microorganismos y los dirigen a los fagocitos

Las **pentraxinas** son una familia de proteínas multiméricas cíclicas que circulan en la sangre y en la linfa y se unen a las superficies de varios patógenos y los convierten en su blanco para destrucción. Las pentraxinas las define un dominio de pentraxina de 200 residuos característicos en el extremo carboxi-terminal del polipéptido. Se distinguen dos subfamilias de pentraxinas. Las pentraxinas cortas son elaboradas por los hepatocitos en el hígado y se representan por el componente P amiloide sérico (SAP, por sus siglas en inglés). Las pentraxinas largas, representadas por PTX3, son elaboradas por diversas células, lo que incluye células mieloides, endoteliales y epiteliales, aunque no por hepatocitos en el hígado (figura 2-20). Las pentraxinas funcionan como moléculas puente que unen a los patógenos con un sitio de unión en su superficie molecular y usan un segundo sitio para unirse a los receptores de superficie celular humanos, por ejemplo, CD89 en los fagocitos. Cuando los receptores de superficie celular tienen enlaces cruzados del patógeno recubierto con pentraxina, el fagocito es señalizado para cubrir y destruir al patógeno. Las pentraxinas tienen una función similar en la respuesta de inmunidad innata a la que tienen los anticuerpos en la respuesta inmunitaria adaptativa, y tanto las pentraxinas como los anticuerpos se unen a los mismos receptores de superficie en los fagocitos.

Tipo	Nombre	Fuente	Ligandos
Pentraxina corta	Amiloide sérico Componente P	Hepatocitos	Bacterias, virus, hongos, parásitos
Pentraxina larga	PTX3	Monocitos Macrófagos Células dendríticas Células endoteliales Células epiteliales	Bacterias, virus, hongos

Figura 2-20 Los dos tipos de pentraxinas. Las pentraxinas son moléculas efectoras de la inmunidad innata que desempeñan una función similar a los anticuerpos de la inmunidad adaptativa.

Resumen del capítulo 2

Al confrontar el universo microbiano, el cuerpo humano tiene varias líneas de defensa, todas las cuales deben ser vencidas para que un patógeno establezca una infección y aproveche los tejidos de su hospedador humano por el resto de la vida de esta desafortunada persona. Primero y antes que nada están los tejidos epiteliales protectores del cuerpo –la piel y las superficies mucosas- y sus microorganismos comensales, que de manera exitosa impiden que la mayoría de los patógenos ingresen al interior del organismo y sus abundantes recursos. Cualquier patógeno que tenga éxito para penetrar una superficie epitelial de inmediato es enfrentado por el ejército de la respuesta inmunitaria innata. Estas tropas son en gran medida péptidos y proteínas solubles que se elaboran a nivel constitutivo y están presentes en las superficies mucosas o en la sangre y espacios extracelulares. Familias de péptidos antimicrobianos llamados defensinas proporcionan un mecanismo simple pero eficaz para destruir algunos tipos de patógenos, pero no todos. Mucho más elaborado es el sistema de complemento, que proporciona un medio general para identificar a cualquier patógeno con un marcador molecular que asegura su destrucción por los macrófagos residentes en el tejido infectado. Las pentraxinas también pueden consignar patógenos a la destrucción mediada por fagocitos al unirse de forma simultánea a patógenos y a receptores en la superficie celular de los fagocitos. Por su parte, los inhibidores de la proteasa, la cascada de coagulación sanguínea y las reacciones de cinina, inhiben el avance del patógeno en los tejidos colonizados y la infección que se extiende. En total, un ejército de proteínas plasmáticas y moléculas de superficie celular proporcionan sistemas para identificar a los invasores microbianos y diferenciarlos de las células humanas. Estas defensas inmediatas de la inmunidad innata siempre están disponibles y no mejoran con la exposición repetida al mismo patógeno.

Preguntas

2-1 ¿Cuál de los siguientes enunciados es incorrecto?

a. Las superficies mucosas son mejores que las superficies cutáneas para apoyar la colonización por microorganismos comensales
b. La piel proporciona una mayor área de superficie que las superficies mucosas para los microorganismos comensales

c. Hay diez veces más bacterias que residen en las vías intestinales que el número de células en el cuerpo humano
d. Es frecuente que las bacterias comensales vivan en simbiosis con sus hospedadores humanos
e. Durante la gestación en los mamíferos, un feto no tiene microorganismos comensales en la piel o superficies mucosas

2-2 Todos los siguientes se relacionan con la piel excepto por _____.
a. Vasos sanguíneos
b. Una baja densidad de superficie de los patógenos putativos
c. Tejidos linfoides especializados
d. Linfáticos
e. Una barrera física impenetrable a los microorganismos

2-3 ¿Cuál de los siguientes pares no está bien formado?
a. Citosol: patógeno intracelular
b. Epitelio de superficie: patógeno extracelular
c. Núcleo: patógeno intracelular
d. Linfa: patógeno intracelular

2-4 Explique por qué el tipo de respuesta de inmunidad innata usada por el hospedador durante una infección depende de la ubicación particular en que reside el patógeno.

2-5 Todos los siguientes son verdaderos sobre algunas o todas las proteínas de complemento excepto _____.
a. Son solubles y se unen a las superficies del patógeno
b. Participan sólo en la inmunidad innata
c. Están presentes en el líquido extracelular, sangre y linfa
d. Facilitan la fagocitosis de los patógenos
e. Se elaboran como cimógenos

2-6 Un(a)_____ es una forma inactiva de una enzima que participa con frecuencia en una cascada de reacciones enzimáticas durante la activación del complemento
a. Regulador de la activación del complemento

b. Convertasa
c. Módulo de proteína de control de complemento
d. Cimógeno
e. Opsonina

2-7 ¿Cuál de los siguientes no describe el resultado de la activación del complemento?
a. Quimiotaxis
b. Opsonización
c. Vasoconstricción
d. Proteólisis
e. Permeabilización de membrana

2-8 Todos los siguientes participan en la vía alternativa de activación del complemento excepto _____.
a. Factor B
b. Factor D
c. Factor P (properdina)
d. C4
e. C5

2-9 Forme parejas con el término de la columna A y su descripción en la columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Vía clásica de activación del complemento	1. Activado(a) por la proteína C reactiva o anticuerpo
b. $C3b_2Bb$	2. Produce C5a y C5b
c. C3	3. Contiene un enlace tioéster que es susceptible a un ataque nucleofílico
d. Properdina	4. Protege C3bBb de la degradación de proteasa
e. Anafilatoxinas	5. Induce respuestas inflamatorias locales y sistémicas

2-10 La función primaria de las proteínas de control de complemento que

operan en las etapas tempranas de la activación del complemento es _____.

a. Regular la expresión de las proteínas del complemento
b. Asegurar que los componentes del complejo de ataque de membrana se ensamblen en la secuencia correcta
c. Facilitar la secreción de las proteínas de complemento a sitios extracelulares
d. Estabilizar las proteínas de complemento, con lo que se extiende su vida media en suero
e. Asegurar que C3b se deposite en las superficies apropiadas

2-11 ¿Cuál de los siguientes no es un ejemplo de una proteína de control del complemento?

a. Factor acelerador de descomposición (DAF)
b. Factor H
c. Factor B
d. Proteína cofactor de membrana (MCP)
e. Factor P (properidina)
f. Factor I

2-12 Forme parejas con el término de la columna A y su descripción en la columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Macroglobullina α2	1. Péptidos anfipáticos que comprenden dos clases (α y β) que penetran y alteran las membranas microbianas
b. Defensinas	2. Péptido vasoactivo que facilita el reclutamiento de mediadores de inmunidad innata
c. Sistema de coagulación	3. Un inhibidor de la proteasa soluble encontrado en el plasma humano
d. Bradicinina	4. Inhibe la diseminación de patógenos al formar coágulos sanguíneos
e. Criptidinas	5. Defensinas α elaboradas por las células de Paneth

2-13 ¿En qué sitio anatómico residen las células de Paneth?

a. Criptas intestinales
b. El recubrimiento de los vasos sanguíneos
c. En las vías urogenitales
d. En el hígado adyacente a las células de Kupffer
e. Espacios alveolares de las vías respiratorias

2-14 John Binstead, de 27 años de edad, ha notado que su orina tiene color de refresco de cola durante la mañana en los últimos cinco días y hoy experimentó dolor abdominal intenso de inicio repentino. La exploración física, los análisis de sangre y los análisis de orina muestran que John está anémico como resultado de hemólisis intravascular. Una prueba de Coombs es negativa, descartando anemia hemolítica autoinmunitaria. Los análisis de citometría de flujo de células sanguíneas periféricas para CD235a (glucoforina A, presente en los precursores eritroides y eritrocitos maduros) junto con CD55 (factor acelerador de descomposición) y CD59 (protectina) revela la ausencia de CD55 y CD59 en 54% de sus eritrocitos. El análisis molecular confirma un gen PIGA defectuoso, que codifica la proteína fosfatidilinositol glucano clase A, que participa en la producción de anclajes de glucofosfatidilinositol para muchas proteínas diferentes, lo que incluye CD55 y CD59. John es diagnosticado con hemoglobinuria paroxística nocturna. Se recomienda un esquema de tratamiento a largo plazo que incluye la administración de eculizumab intravenoso, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-C5. ¿Cuál de los siguientes proporciona el fundamento para seleccionar eculizumab para el manejo a largo plazo de la enfermedad de John?

a. La inhibición de anafilatoxinas como C5 disminuye la inflamación, que es responsable de la anemia hemolítica
b. Al bloquear la actividad de C5, los eventos tempranos del complemento no serán capaces de producir una convertasa C5 funcional
c. Los anclajes de GPI se forman correctamente si se inhibe C5
d. Un defecto en la función CD59 hace a los eritrocitos especialmente susceptibles a la lisis si el complejo ataque de membrana es capaz de formarse
e. Ninguno de los anteriores

2-15 Jonathan Millet, de 6 años de edad, fue llevado por sus padres a la

sala de urgencias; se presentó con fiebre, cefalea intensa, exantema con petequias, cuello rígido y vómito. Jonathan tenía antecedentes de sinusitis y otitis media recurrentes, todos causados por bacterias piógenas y tratados en forma exitosa con antibióticos. Sospechando meningitis bacteriana, el médico de turno comenzó un curso inmediato de antibióticos intravenosos y solicitó una punción lumbar. Se cultivó Neisseria meningitidis a partir del líquido cefalorraquídeo. El médico estaba preocupado por la recurrencia de infecciones por bacterias piógenas y sospechó inmunodeficiencia. Solicitó análisis de sangre y encontró que los perfiles de complemento en suero eran bajos para C3, factor B y factor H, con factor I indetectable. ¿Cuál de los siguientes situaciones explica porqué una deficiencia de factor I se relaciona con infecciones causadas por bacterias piógenas?

a. Las concentraciones elevadas de convertasa C3 C3bBb interfieren con la activación de la vía clásica de activación del complemento
b. El recambio y consumo rápidos de C3 en suero causa una fijación ineficiente de C3b en la superficie de patógenos, comprometiendo la opsonización y la fagocitosis
c. El factor I es una opsonina que facilita la fagocitosis
d. El factor I es una quimiocina y es importante para el reclutamiento de fagocitos
e. El factor I es necesario para ensamblar los componentes terminales de la vía del complemento

El macrófago es una de las células que induce la respuesta inmunitaria innata.

Capítulo 3

Inmunidad innata: la respuesta inducida a la infección

El cuerpo humano tiene varias líneas exitosas de defensa, todas las cuales deben vencerse para que el patógeno establezca una infección a largo plazo en un hospedador humano. Como se describe en el capítulo 2, cuando un patógeno supera una de las superficies epiteliales protectoras del cuerpo y consigue acceder a los tejidos blandos internos, se encuentra un ejército en pie de guerra en forma de las defensas inmediatas de la inmunidad innata. Si estas defensas celulares y moleculares tienen éxito para repeler a los patógenos en unas cuantas horas, los efectos de la infección y la respuesta inmunitaria que la ataca, son reducidos y pueden incluso no ser percibidos por el hospedador humano. La mayoría de las personas tiene estos pequeños enfrentamientos con microorganismos todos los días, sobre todo en la infancia. Este capítulo considera lo que ocurre si el patógeno es capaz de escapar a las defensas de la inmunidad innata, simplemente al expandir su población a una mayor velocidad que a la que las defensas pueden exterminar a los patógenos o eliminarlos del cuerpo humano.

Las siguientes líneas de defensa, el tema de este capítulo y el contexto de la figura 3-1, deben inducirse por la infección. Tardan cerca de cuatro días en activarse, reunirse y entrar en funciones, procesos que requieren de una inversión considerable de recursos y tiempo. Esta fase posterior de la inmunidad innata implica a receptores solubles y celulares que detectan la presencia de microorganismos infecciosos para después reclutar leucocitos que inician su función. La integridad de los vasos sanguíneos se ve deliberadamente alterada por la inflamación, por lo que un gran ejército de células destructivas es capaz de entrar al tejido infectado para enfrentar al patógeno infeccioso. Convertido en un campo de batalla, el tejido infectado se ve inundado con plasma y la temperatura aumenta. Incluso la persona más estoica puede darse cuenta que algo anda mal.

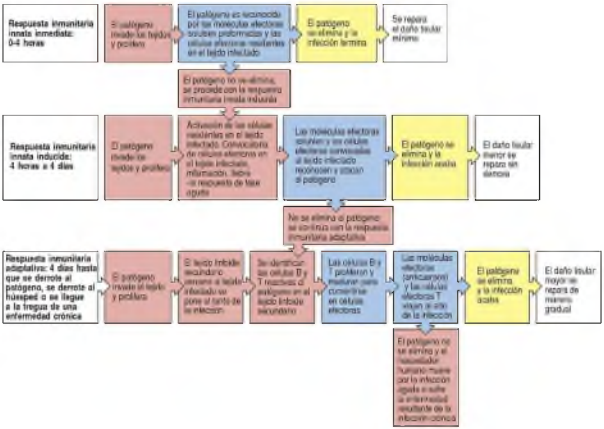


Figura 3-1 La respuesta inmunitaria humana a un patógeno invasor puede consistir de una, dos o tres fases, dependiendo de la magnitud de la infección. La repuesta inmunitaria innata, que se estudia en el capítulo 2, es la fase inicial y comienza en cuanto el patógeno invade. Esto es suficiente para dar fin a la mayoría de las infecciones, pero cuando esto no ocurre, la respuesta inmunitaria innata inducida, que es el tema de este capítulo, se activa como la segunda fase. Si después de cuatro días de la infección las acciones combinadas de las respuestas inmunitarias inmediata e inducida no han sido suficientes para controlar la infección, el sistema inmunitario presenta una respuesta inmunitaria adaptativa. Esta respuesta, que se establece a la medida de la infección en cuestión, es más poderosa que las fuerzas de la inmunidad innata por sí solas, y termina de forma eficaz casi todas las infecciones que llegan a esta tercera fase. También es más dañina para los tejidos sobre los que está trabajando. Si la inmunidad adaptativa no consigue suprimir el patógeno, el húesped humano morirá de la infección aguda, como ocurre con frecuencia en las infecciones por el virus del Ébola, o desarrolla una infección crónica, como ocurre con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), relacionado con enfermedad debilitante y muerte prematura.

El conflicto interno comienza a interferir con la vida cotidiana, pues los recursos materiales y la energía que en condiciones normales se utilizan para trabajar, pensar y divertirse se desvían para luchar contra la infección. Los síntomas de la enfermedad pueden percibirse y casi todos son consecuencia indirecta de la respuesta inmunitaria innata, más que de los efectos que provoca el patógeno en sí mismo. Aunque existe cierta molestia y daño al tejido infectado, que tardará en repararse, la mayoría de

las infecciones que alcanzan esta etapa se resuelven con éxito gracias a la respuesta inmunitaria innata. Por este motivo, existen mecanismos intrínsecos que previenen la estimulación de la respuesta adaptativa, que resulta más aparatosa y consume más tiempo, hasta que sea absolutamente necesario.

3-1 Los receptores celulares de la inmunidad innata distinguen lo “ajeno” de lo “propio”

El sistema de inmunidad innata ha evolucionado una extensa variedad de receptores para enfrentar a las numerosas especies microbianas que habitan y explotan el cuerpo humano. Estos receptores son expresados por macrófagos, células NK y otras células de la inmunidad innata. Una propiedad general de estos receptores de inmunidad innata es que reconocen características estructurales que distinguen carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos microbianos de sus contrapartes en mamíferos. En consecuencia, los receptores y las células que los transportan son capaces de distinguir entre las células sanas del cuerpo humano –o “propias”- y las “extrañas”, que incluyen a todas las bacterias, hongos, virus y parásitos, así como a las células humanas infectadas que no están sanas (figura 3-2). Esta discriminación permite que la respuesta inmunitaria innata inducida se dirija con precisión al organismo invasor y aquellas células humanas que se corrompen por su presencia.

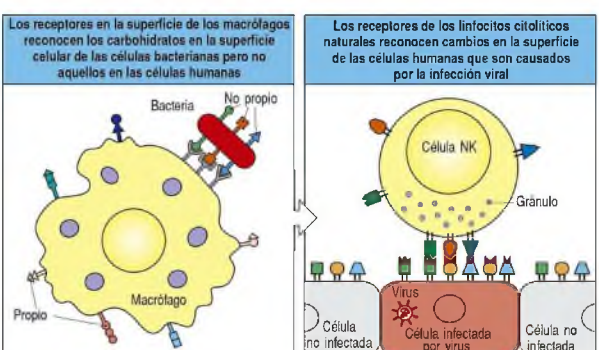


Figura 3-2 Los receptores de superficie celular de las células de inmunidad innata que detectan a los patógenos distinguen entre lo “propio” y lo “ajeno.” En el recuadro izquierdo se muestra a los receptores de superficie de un macrófago uniéndose a los carbohidratos de superficie celular que abundan en las superficies bacterianas, pero que están ausentes de las superficies celulares en humanos. En el recuadro derecho se muestra a los receptores de superficie de un linfocito citolítico natural (NK), un tipo de linfocito que media la inmunidad innata, interactuando

con moléculas presentes en la superficie de una célula infectada por un virus, pero no en células no infectadas. Los receptores de las células NK son capaces de detectar las características que distinguen entre las células infectadas con virus y las células sanas no infectadas.

Cada tipo de receptor puede reconocer múltiples especies patógenas que comparten, por ejemplo, un tipo particular de carbohidrato de superficie celular. Esto permite que una gran variedad de patógenos se reconozcan al usar un número relativamente limitado de receptores. Las reacciones cruzadas de los receptores suelen ocurrir entre especies microbianas con una estrecha relación evolucionaria, pero también pueden involucrar a especies con una relación más distante que tienen alguna característica estructural en común. Existen más de 100 diferentes receptores inmunitarios y cada tipo de célula inmunitaria innata sólo expresa una subserie de ellos. Incluso dentro de las células efectoras de un tipo funcional particular, por ejemplo los macrófagos o las células NK, las células individuales pueden expresar combinaciones diferentes de receptores, dando origen a una heterogeneidad funcional en la población de células. Esta diversidad aumenta la probabilidad de que alguna fracción de las células sea capaz de responder de forma eficaz a cualquier patógeno determinado, incluso a alguno al que la población humana no hubiera tenido una exposición previa.

3-2 Los macrófagos tisulares transportan una batería de receptores fagocíticos y de señalización

Todos los tejidos del cuerpo contienen macrófagos residentes, que están listos para atacar a cualquier microorganismo invasor, ya sea comensal o patógeno. Una variedad de receptores en la superficie de los macrófagos, lo que incluye los receptores de complemento CR1 y CR2, trabajan juntos para unirse a los invasores y desencadenar su fagocitosis por el macrófago. Muchos de los ligandos reconocidos por estos llamados **receptores fagocíticos** son carbohidratos y lípidos bacterianos (figura 3-3).

Receptor macrófago	Fagocitosis	Señalización	Patógenos blanco	Ligando
Receptor de manosa (CD206)	+	−	Bacterias	LPS, CP, ManLam
Receptores 3 y 4 del complemento (Mac-1, CD11b/CD18)	+	−	Bacterias	Oligosacáridos, proteínas
			Hongos	Glucanos β
Dectina 1	+	−	Bacterias	Ligando micobacteriano
			Hongos	Glucanos β
Receptor de macrófago con estructura colagenosa (MARCO)	+	−	Bacterias	LPS, proteínas
Receptor carroñero A (SR-A)	+	−	Bacterias	LPS, LTA, proteínasDNA de CpG
Receptor carroñero B (SR-B) (CD36)	+	−	Bacterias	Lipopéptido diacilado
Receptor de lipopolisacárido (CD14)	+	−	Bacterias	Peptidoglucano, LPS, LTA, ácido manurónico
Receptores tipo Toll (TLR)	−	+	Una familia de 10 receptores con especificidad variable para un rango de patógenos	

Figura 3-3 Algunos receptores fagocíticos y de señalización del macrófago. Lipopolisacárido (LPS), polisacáridos capsulares bacterianos (CP), lipoarabinomamano manosilado (ManLam), ácido lipoteicoico (LTA).

Como grupo, los receptores de superficie celular y proteínas plasmáticas que reconocen a los carbohidratos se llaman **lectinas,** de las cuales el **receptor de la manosa** y la **dectina-1** (véase la figura 3-3) son dos ejemplos presentes en los macrófagos. Pertenecen a una subserie de lectinas que comparten un dominio de reconocimiento de carbohidratos en que el ion de calcio coordina la interacción del ligando de carbohidrato con la proteína receptora. Debido a la función del calcio, estas lectinas se conocen como **lectinas tipo C** y su dominio de unión a ligando característico se conoce como **dominio de lectina tipo C (CTLD,** por sus siglas en inglés). Las distintas lectinas tipo C difieren en el número de CTLD, como lo ejemplifican la dectina-1, con uno, y el receptor de manosa, con ocho. Más allá y por encima de ocho CTLD, el receptor de manosa tiene otro tipo de dominio de reconocimiento de carbohidratos en su extremo amino terminal. Esto une los residuos de galactosamina sulfatados y se le llama lectina tipo R debido a su similitud estructural al dominio de unión del ricino, la altamente tóxica lectina del aceite de ricino que se ha enviado en cartas "envenenadas" a varios políticos.

Otro grupo de receptores de superficie celular presentes en los macrófagos son los **receptores fagocíticos** o "carroñeros" (**SR**), así llamados debido a que se les observó por vez primera eliminando moléculas dañadas de lipoproteínas de baja densidad de la sangre. Sólo más adelante se demostró que reconocen una variedad de ligandos microbianos con carga negativa. Los receptores fagocíticos **SR-A** y **SR-B** no tienen una relación estructural, como sucede con sus ligandos microbianos. Los SR-B reconocen lipopéptidos, en tanto que los SR-A reconocen a los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gramnegativas y los ácidos teicóicos de las bacterias grampositivas, así como el DNA bacteriano rico en CpG. SR-A ilustra cómo los receptores de superficie celular de la inmunidad innata pueden unir a ligandos físicamente similares pero químicamente distintos.

Los segmentos de triple hélice similar a colágeno son una característica estructural de varios receptores de inmunidad innata, lo que incluye SR-A y el **receptor macrófago con estructura colagenosa (MARCO,** por sus siglas en inglés), otro receptor fagocítico que reconoce a bacterias gramnegativas y grampositivas. Las hélices triples forman cilindros rígidos que sirven como sitios de unión para algunos ligandos microbianos, pero que de manera más general permiten que los dominios de reconocimiento

de carbohidratos y otros sitios de unión a ligandos se mantengan a distancia de la superficie celular, lejos del amontonamiento de las macromoléculas en la membrana plasmática del macrófago. Esto da al receptor mayor acceso a las superficies de los patógenos.

Además de unirse con el fragmento del complemento iC3b (véase la sección 2-5), los receptores de complemento **CR3** y **CR4** reconocen un rango de ligandos en las superficies microbianas. Estos incluyen LPS, el lipofosfoglucano del parásito protozoario *Leishmania,* la proteína hemaglutinina filamentosa de la bacteria *Bordetella pertussis,* y los polímeros de glucosa llamados glucanos en levaduras patógenas como *Candida* e *Histoplasma.* CR3 y CR4 son miembros de una familia de proteínas estructuralmente similares llamadas **integrinas** que contribuyen a interacciones adhesivas entre las células. Estas interacciones permiten a las células del sistema inmunitario comunicarse entre sí y con otros tipos de células.

Muchos de los ligandos reconocidos por los receptores expresados en los macrófagos están dispuestos a una alta densidad sobre la superficie microbiana. Esta característica permite que numerosas moléculas receptoras unan sus ligandos en una forma cooperativa. La consecuencia es una unión irreversible entre el patógeno y el macrófago. Una vez capturado el patógeno con seguridad, el macrófago inicia un proceso de envoltura llamado **endocitosis mediada por el receptor,** en que el patógeno unido al receptor es rodeado por la membrana del macrófago y se internaliza en una vesícula unida a la membrana llamada **endosoma** o **fagosoma.** Los fagosomas se fusionan entonces con el organelo celular conocido como **lisosoma** para formar **fagolisosomas,** vesículas ácidas cargadas con enzimas de degradación y sustancias tóxicas para la destrucción de los patógenos (figura 3-4).

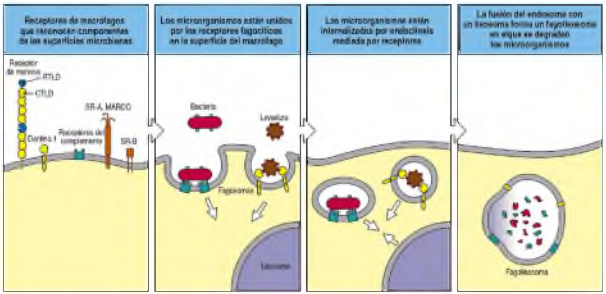


Figura 3-4 Fagocitosis y degradación de los microorganismos invasores por un macrófago tisular. Esta indicado el dominio de lectina tipo ricina (RTLD) y uno de los dominios de lectina tipo C (CRLD) del receptor de manosa.

Como complemento a los receptores fagocíticos hay receptores de señalización que, al reconocer al patógeno, indican al macrófago que reclute células adicionales de inmunidad innata en el tejido infectado. Unos receptores de señalización que están bien estudiados son la familia de los **receptores tipo Toll** (**TLR**), que reconocen diversos ligandos microbianos y son expresados por diferentes tipos de células de inmunidad innata. Entre los receptores tipo Toll, TLR4 se expresa por macrófagos y asociados con CD14 para reconocer LPS. En la siguiente sección, TLR4 se usa para ejemplificar la estructura de los receptores tipo Toll.

3-3 El reconocimiento de LPS por TLR4 induce cambios en la expresión génica de los macrófagos

Una familia de 10 genes codifica las proteínas del receptor tipo Toll TLR1-TLR10. Estas proteínas transmembrana tienen un dominio extracelular variable para reconocer patógenos y un dominio conservado de señalización citoplásmica para transmitir esta información al interior de la célula. El dominio de señalización es de un tipo llamado dominio **TIR** (receptor Toll interleucina-1) debido a que se observó por primera vez en receptores tipo Toll y el receptor para la citocina inflamatoria interleucina-1, y posteriormente en otras proteínas. El dominio de reconocimiento del patógeno de la proteína del receptor tipo Toll consiste de un motivo de secuencia repetida de 20 a 29 residuos de aminoácidos, que es rico en el aminoácido hidrófobo leucina y se le llama **región de repetición rica en leucina** (**LRR**). Una variación en el número de LRR, así como en sus secuencias de aminoácidos, da a los receptores tipo Toll sus distintas especificidades para ligandos microbianos. Todos los receptores tipo Toll funcionales consisten de dos proteínas receptoras tipo Toll, que pueden ser ya sea homodímeros o heterodímeros. La proteína TLR4 sólo se relaciona consigo misma, para dar el receptor TLR4 homodimérico. Cada uno de los dos dominios de reconocimiento de patógenos de TLR4 tiene una estructura en forma de herradura y puede unirse a una molécula de LPS (figura 3-5).

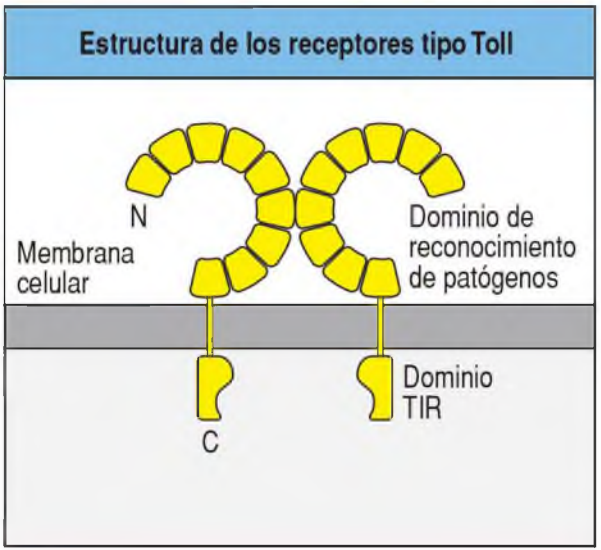


Figura 3-5 Los receptores tipo Toll detectan la infección con su estructura en forma de herradura. Un receptor tipo Toll (TLR) es un polipéptido transmembrana con un dominio de señalización llamado receptor Toll-interleucina (TIR) en el lado citoplásmico de la membrana y un dominio sensor en forma de herradura en el otro lado. Los receptores funcionales pueden ser homodímeros (como se ilustra) o heterodímeros de polipéptidos TLR. Las diez proteínas del receptor tipo Toll, TLR 1-10, también se denominan CD281-CD290.

En el tejido infectado con bacterias gramnegativas, los macrófagos unen la bacteria con sus receptores fagocíticos. Cuando se libera LPS de las superficies bacterianas, está unida por una proteína en la superficie del macrófago llamada CD14, que actúa como correceptor a TLR4. De forma alternativa, LPS puede ser levantada por una proteína soluble de unión a LPS en el plasma y llevada a CD14 en la superficie del macrófago. El dímero TLR4 se relaciona con una proteína llamada MD2, y juntas forman un complejo con CD14 y LPS (figura 3-6). Este reconocimiento extracelular

del patógeno hace que el dominio TIR citoplasmático de TLR4 se una a un dominio TIR similar de la proteína MyD88. MyD88 es un ejemplo de una **proteína adaptadora,** que se une con dos componentes de señalización. El segundo dominio de MyD88 se une entonces al siguiente miembro en la vía –una proteína cinasa llamada IRAK4. Esta interacción hace que la cinasa se fosforile a sí misma, con lo que se disocia del complejo y fosforila a otra proteína adaptadora llamada TRAF6. Pasos adicionales en la vía a la larga llevan a la activación de un complejo de cinasa llamado inhibidor de la cinasa kB (IKK) (figura 3-7).

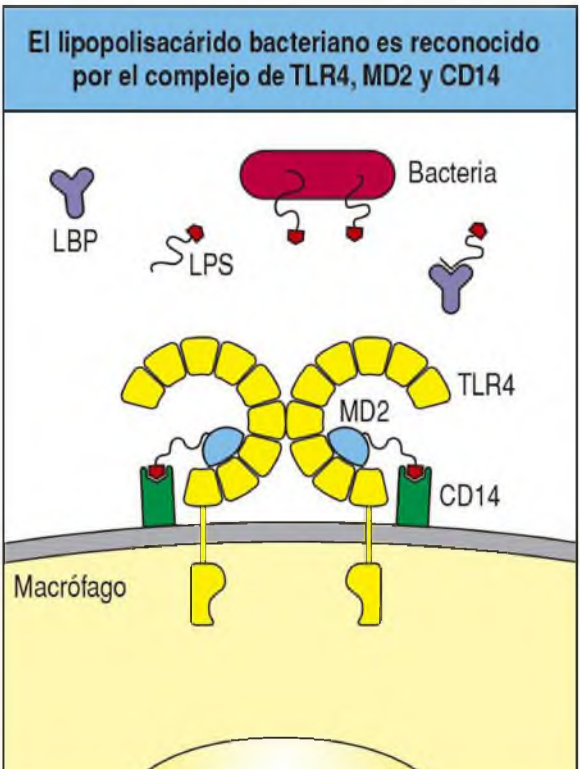


Figura 3-6 TLR4 reconoce al lipopolisacárido bacteriano con ayuda de otras proteínas. El lipopolisacárido (LPS) bacteriano es reconocido por un complejo de las proteínas TLR4, MD2 y CD14 en la superficie celular. MD2 es una proteína soluble que se asocia a los dominios extracelulares de TLR4, pero no con otros miembros de la familia TLR, y confiere sensibilidad a LPS. La proteína de unión a lipopolisacárido (LBP), soluble, también puede llevar LPS a este complejo de la superficie celular.

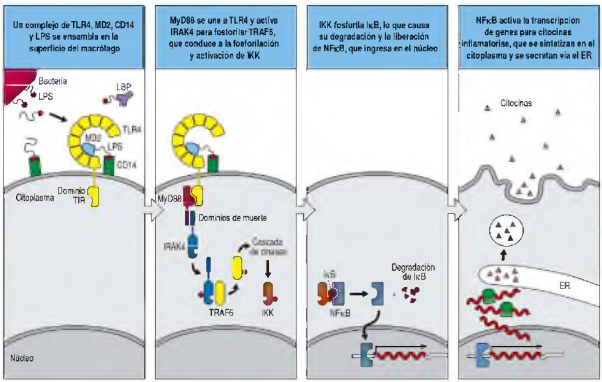


Figura 3-7 La detección de LPS por TLR4 en los macrófagos activa el factor de transcripción NFκB y la síntesis de citocinas inflamatorias. Primer recuadro: el complejo de TLR4, MD2 y CD14 detecta LPS. Segundo recuadro: el receptor activado se une a la proteína adaptadora MyD88, que se une a la proteíncinasa IRAK4. Ésta se une al adaptador TRAF6 y lo fosforila, lo cual lleva a través de una cascada de cinasas a la activación de IKK. Tercer recuadro: en ausencia de una señal, el factor de transcripción NFκB permanece unido a su inhibidor, IκB, lo que impide que ingrese en el núcleo. Si se produce la señal, el IKK activado fosforila IκB, lo cual induce la liberación de NFκB desde el complejo; IκB se degrada. NFκB ingresa entonces en el núcleo, donde activa genes que codifican citocinas inflamatorias. Cuarto recuadro: se sintetizan citocinas a partir del mRNA para citocina en el citoplasma, y se secretan vía el retículo endoplásmico (ER). Esta vía de MyD88-NFκB también es estimulada por los receptores para citocinas IL-1 e IL-8.

La función de IKK es activar un factor de trascripción llamado **factor nuclear kB (NFkB)**, que tiene una importarte función tanto en las respuestas de inmunidad innatas como adaptativas. Cuando no es necesario, NFkB se conserva en el citoplasma en un complejo inactivo con el inhibidor de kB (IkB). Al fosforilar a IkB, IKK hace que se libere NFkB por inhibición, con lo que se transloca del citoplasma al núcleo. Una vez ahí, inicia la transcripción de genes para citocinas, moléculas de adhesión y otras proteínas necesarias para establecer un estado de inflamación en el tejido infectado.

Los niños con una rara enfermedad genética llamada **displasia ectodérmica hipohidrótica e inmunodeficiencia ligadas al cromosoma X** o **deficiencia NEMO,** carecen de una de las subunidades de IKK y, por

tanto, presentan dificultad para la activación de NFκB. Esto los hace susceptibles a las infecciones bacterianas debido a que su capacidad para activar a los macrófagos mediante señalización por TLR4 es anormalmente baja. El gen para la subunidad cinasa, llamado IKKγ o modulador esencial NFκB (NEMO), se encuentra en el cromosoma X, de modo que este síndrome es más frecuente en niños, quienes heredan una sola copia del cromosoma X, que en niñas, quienes heredan dos copias, de las cuales ambas deben ser defectuosas para que la enfermedad se presente. El NFκB tiene funciones tanto en el desarrollo como en la inmunidad, y las otras consecuencias de la deficiencia de IKKγ son anormalidades en el desarrollo de tejidos derivados del ectodermo embrionario: piel, dientes y pelo (figura 3-8). Estos síntomas más visibles de la enfermedad ayudan a identificar y diagnosticar esta enfermedad por inmunodeficiencia.

Figura 3-8 Lactante con displasia ectodérmica e inmunodeficiencia ligadas al cromosoma X. Este trastorno es causado por deficiencia de la activación de NFκB como resultado de falta de un polipéptido IKKγ funcional. Esto causa defectos inmunológicos y del desarrollo. Entre las características físicas inusuales de estos pacientes se encuentran dientes cónicos o faltantes. Fotografía cortesía de F. Rosen y R. Geha.

3-4 La activación de los macrófagos residentes inducen un estado de inflamación en los sitios de infección

Las **citocinas** son pequeñas proteínas solubles usadas como un medio de comunicación entre las células. En respuesta a un estímulo externo como una infección, un tipo de célula secreta una citocina que se une a un receptor de citocina específico en la superficie de otro tipo de célula. La unión de la citocina al receptor induce señales intracelulares que cambian la conducta de la segunda célula. En términos generales, las citocinas son moléculas con una vida breve que ejercen su influencia a una corta distancia de la célula que las creó y, en algunos casos, la célula secretora de citocina entra en contacto directo con la célula sobre la que influirá. Estas propiedades de las citocinas aseguran que su respuesta inmunitaria, que inevitablemente provoca daños colaterales a los tejidos, se restrinja al sitio en que se requiere.

Cuando se ha detectado infección en un tejido, los macrófagos residentes se activan para reclutar a otras células hacia el tejido infectado al secretar varias citocinas. Destacan entre éstas la **interleucina-1β (IL-1β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-12 (IL-12), CXCL8** y el **factor de necrosis tumoral-α (TNF-α).** De forma colectiva, estas citocinas se denominan **citocinas inflamatorias,** o **citocinas proinflamatorias,** debido a que su efecto combinado es crear un estado de **inflamación** en el tejido infectado (figura 3-9). La inflamación hace que el tejido infectado se inflame y se encuentre rojo, doloroso y caliente. Aunque éstos son los síntomas que relacionamos con las infecciones y las heridas, son causados en realidad por la respuesta inmunitaria a estas lesiones. La inflamación es una experiencia universal y familiar para todos nosotros, pero en especial para los niños con tos y resfriados frecuentes, así como para quienes sufren golpes, caídas y raspones con frecuencia. Las contribuciones de las cinco citocinas inflamatorias se resumen aquí y se explican con más detalle en secciones subsecuentes.

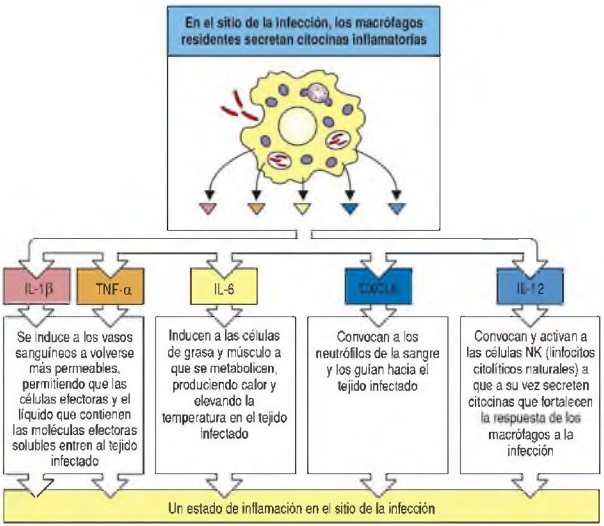


Figura 3-9 Los macrófagos responden a la infección secretando citocinas inflamatorias. IL-1β, TNF-α, IL-6, CXCL8 e IL-12 son las cinco citocinas clave que secretan los macrófagos. Las citocinas convocan a las células efectoras y a las proteínas plasmáticas al tejido infectado, donde trabajan juntas para crear un estado de inflamación.

En general, las células del sistema inmunitario tienen cierto acceso limitado al tejido sano, pero para los neutrófilos –los fagocitos destructivos que realizan el trabajo más pesado para eliminar la infección- está negado todo el acceso. Una importante tarea de las citocinas inflamatorias es revertir esta situación. Cuando esto ocurre, los neutrófilos no sólo son capaces de migrar de la sangre al tejido infectado, sino que se les impulsa de forma activa a hacerlo y se les guía hacia su destino. Las citocinas IL-1β y el TNF-α inducen cambios a las células endoteliales de los vasos sanguíneos en el tejido infectado que permiten que el líquido y las células dejen la sangre. Esto implica un aumento en el diámetro de los vasos sanguíneos (dilatación) con una disminución correspondiente en el flujo

sanguíneo. Los cambios inducidos por citocinas a la superficie molecular del endotelio vascular indican a los neutrófilos y a otros leucocitos que se detengan y salgan de la sangre. CXCL8 es una citocina quimioatrayente, o **quimiocina,** que atrae a los neutrófilos alejándolos de la sangre y dirigiéndolos al área infectada en que los macrófagos están secretando citocinas inflamatorias. Esto se logra por un receptor de quimiocina en los neutrófilos que unen CXCL8, que entonces envía una señal a las células para que sigan el gradiente de concentración de la quimiocina.

Los monocitos (precursores de los macrófagos) y las células NK también se reclutan al tejido infectado, aunque en cantidades mucho menores que los neutrófilos. La citocina IL-12 induce a las células NK a que proliferen y secreten citocinas que mantienen la activación de los macrófagos. Los monocitos reclutados de la sangre maduran en macrófagos en el tejido infectado, añadiéndose a la población residente. A medida que se desarrolla la inflamación, una importante tarea de estos macrófagos es la fagocitosis y eliminación de la inmensa cantidad de neutrófilos que mueren en la tarea de contener la infección. El mayor paso de líquidos y células de la sangre hacia los tejidos conjuntivos colindantes provoca la característica hinchazón, enrojecimiento y dolor que se relacionan con la inflamación. El aumento en la temperatura es una consecuencia de la citocina IL-6, que actúa sobre el músculo local y las células grasas, lo que hace que ajusten su metabolismo y generen más calor.

3-5 Los receptores tipo NOD reconocen los productos de degradación bacteriana en el citoplasma

Como complemento a los receptores tipo Toll transmembranales existe una familia de receptores en el citoplasma que detectan productos derivados de la degradación intracelular de los patógenos fagocitados. Algunos ejemplos bien estudiados de estos **receptores tipo NOD** (**NLR**) son **NOD1** y **NOD2,** que reconocen componentes de las paredes celulares bacterianas. Los receptores tipo NOD también se denominan así por su dominio central, conocido como dominio de oligomerización de unión a nucleótido (NOD), por cuyo medio los receptores forman oligómeros. En el lado de la terminal carboxi del dominio NOD se encuentra en dominio de reconocimiento del patógeno constituido por LRR. El dominio de reconocimiento del patógeno de **NOD1** reconoce al ácido diaminopimélico glutamil γ, un producto de la degradación del peptidoglucano de las bacterias gramnegativas, en tanto que **NOD2** reconoce al dipéptido muramilo, un producto de la degradación derivado del peptidoglucano de la mayoría de las bacterias.

En el lado de la terminal amino del dominio NOD está el **dominio de reclutamiento de caspasa** (**CARD**), que es estructuralmente similar al dominio en algunas proteínas de señalización que se usan para reclutar las proteasas llamadas **caspasas.** En los receptores NOD, los dominios CARD no reclutan proteasas; en su lugar, reclutan proteínas de señalización que tienen el mismo tipo de dominio CARD que los receptores NOD. Cuando un receptor NOD reconoce a su ligando, el dominio CARD del receptor dimeriza con el dominio CARD de una cinasa de serina-treonina llamada RIPK2. Esta interacción hace que RIPK2 fosforile y active la cinasa TAK 1, que a su vez fosforila y activa a IKK. IKK activa a NFkB (véasela sección 3.3), lo que produce la activación celular (figura 3-10).

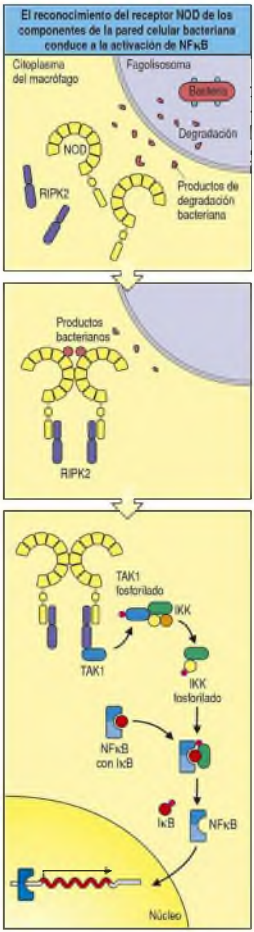

El reconocimiento del receptor NOD de los componentes de la pared celular bacteriana conduce a la activación de NFκB
Citoplasma del macrófago
Fagolisosoma
Bacteria
Degradación
NOD
RIPK2
Productos de degradación bacteriana
Productos bacterianos
RIPK2
TAK1 fosforilado
IKK
TAK1
IKK fosforilado
NFκB con IκB
IκB
NFκB
Núcleo

Figura 3-10 Los receptores NOD son sensores intracelulares de infecciones bacterianas. Recuadro superior: la degradación de una bacteria fagocitada en los lisosomas de un macrófago conduce al suministro de los componentes de la pared celular bacteriana al citoplasma. Recuadro central: al reconocer los productos bacterianos, los receptores NOD citoplásmicos dimerizan y unen la cinasa RIPK2. Panel inferior: RIPK2 fosforila la cinasa TAK1, iniciando reacciones que conducen a la activación de NFκB. Esto contribuye a la activación del macrófago.

3-6 Los inflamosomas amplifican la respuesta de inmunidad innata al aumentar la producción de IL-1β

No es casualidad que los receptores tipo Toll y el receptor IL-1 compartan el mismo dominio de señalización TIR. Al igual que los receptores tipo Toll, la señalización a través del receptor IL-1 es central para la inmunidad innata y la inflamación, e IL-1 es la citocina más involucrada en estos procesos. IL-1 es, de hecho, una familia de 11 citocinas relacionadas, de las cuales la más estudiada es IL-1β debido a su importante contribución en las enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide. Debido a su potencial destructivo, la producción y secreción de IL-1β están estrictamente reguladas. Se sintetiza en ribosomas en el citoplasma y se mantiene ahí como una proteína precursora inactiva de 35 kDa llamada proIL-1β. La IL-1β activa se genera después de la escisión de este precursor por parte de la proteasa caspasa 1. La citocina activa de 17 kDa, uno de los dos productos de la escisión, puede entonces liberarse de la célula. El suministro de caspasa 1 también está controlado; se sintetiza como el precursor procaspasa 1, que debe pasar por escisión proteolítica para activarse. La actividad enzimática de las caspasas depende de un residuo de cisteína en el sitio activo y su sitio de escisión está junto a un residuo de ácido aspártico, de ahí el nombre de caspasa.

Una vez que un macrófago ha sido activado por la infección, puede acelerar la producción de IL-1β mediante un mecanismo de retroalimentación en que la IL-1β secretada se une a los receptores IL-1 en el macrófago. La señalización a través del receptor IL-1 aumenta entonces la transcripción y traslación de proIL-1β (figura 3-11). Otras señales causan que el suministro de caspasa 1 se incremente. Como consecuencia de la liberación del ATP por el macrófago, se activan canales iónicos para reducir la concentración intracelular de iones de potasio. Este cambio iónico facilita el ensamblaje de un complejo proteínico conocido como **inflamasoma,** a través de la oligomerización de un receptor tipo NOD llamado NLRP3, o criopirina. NLRP3 no tiene un dominio CARD, pues esta función la proporciona una proteína adaptadora que une a la procaspasa 1 con NLRP3. La procaspasa 1 es unida por el CARD de la proteína adaptadora y se oligomeriza a medida que se ensambla el inflamasoma (véase la figura 3-11). Esto crea una elevada concentración local de procaspasa 1 en el inflamasoma, una alteración que conduce a la autoproteólisis de la procaspasa 1 en tres residuos de ácido aspártico y la

generación de caspasa 1 activa. A su vez, la caspasa 1 escinde proIL-1β en el lado terminal carboxi del residuo de ácido aspártico en la posición 116 para originar la citocina inflamatoria activa, IL-1β. Esta maduración de IL-1β puede ocurrir en el citoplasma o en gránulos secretores especializados. Varios mecanismos participan en la liberación de IL-1β del macrófago, lo que incluye secreción de microvesículas de la membrana plasmática, exocitosis de los lisosomas secretores, y la actividad de transportadores específicos de membrana. De esta forma, el macrófago se encuentra supercargado para elaborar y liberar grandes cantidades de IL-1β.

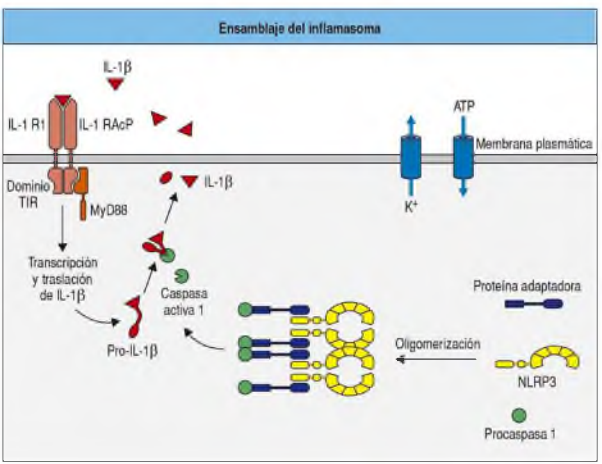


Figura 3-11 El suministro y la secreción de IL-1β dependen de la activación de la caspasa 1 por el inflamasoma. IL-1β es una citocina inflamatoria elaborada por los macrófagos activados. Aquí se muestra el mecanismo de retroalimentación mediante el cual un macrófago activado amplifica su propia producción de IL-1β.La unión de IL-1β secretada a su receptor en el macrófago envía una señal al macrófago para elaborar grandes cantidades de pro-IL-1β, que se acumula en el citoplasma. La generación de IL-1β y su secreción requieren que pro-IL-β se escinda por la proteasa caspasa 1. Esto, a su vez, es producido por la auto-escisión de la procaspasa 1 con NLRP3. La captación de ATP y la liberación de iones de potasio por el macrófago inducen el ensamblaje del inflamasoma. IL-1 RAcP, proteína accesoria del receptor IL-1.

NLRP3 se descubrió en estudios de pacientes con un rango de trastornos inflamatorios crónicos causados por las mutaciones en el gen *NLRP3*. Los síntomas de estas enfermedades pueden aliviarse por la inyección subcutánea del agonista del receptor IL-1 (IL-1RA), un miembro de la familia IL-1 que compite con IL-1β para la unión con el receptor IL-1 pero no induce señales intracelulares. La secreción de IL-1RA por varios tipos celulares es un mecanismo natural para controlar y reducir los efectos inflamatorios de IL-1. La forma clínicamente usada de IL-1RA se conoce de forma genérica como anakinra.

3-7 Los neutrófilos son fagocitos especializados y las primeras células efectoras convocadas a los sitios de infección

Dado que fagocitan y destruyen microorganismos, las células fagocíticas son el principal medio por el cual el sistema inmunitario destruye patógenos invasores. Los dos tipos de fagocitos que sirven a este fin –macrófagos y neutrófilos– tienen propiedades distintas pero complementarias. Los macrófagos son longevos: residen en los tejidos, trabajan desde el mismo comienzo de la infección, dan la alarma, y tienen otras funciones aparte de la fagocitosis. Los **neutrófilos**, en contraste, son asesinos especializados que circulan en la sangre a la espera del llamado de un macrófago para ingresar en el tejido infectado. Así, los neutrófilos son la primera población de células efectoras en convocarse a un tejido infectado.

Los neutrófilos son un tipo de granulocito, con numerosos gránulos en el cito- plasma, y también se conocen como **leucocitos polimorfonucleares** en virtud de la forma variable e irregular de su núcleo (véase la figura 1-11, p. 13). Antiguamente a los neutrófilos se les llamaba "micrófagos" porque son más pequeños que los macrófagos. Sin embargo, lo que les falta en tamaño lo compensan sobradamente en número: son los leucocitos más abundantes, ya que un adulto sano tiene en su circulación en cualquier momento dado unos 50 000 millones (5×10^{10}) de ellos. Los neutrófilos maduros permanecen en la médula ósea unos cinco días después de madurar, hasta que se liberan en la circulación; esto constituye una gran reserva de neutrófilos que puede convocarse en caso de infección.

Los neutrófilos están excluidos del tejido normal, pero en sitios infectados la liberación de mediadores inflamatorios atrae grandes cantidades de neutrófilos desde la sangre hacia la zona infectada, donde pronto pasan a ser la célula fagocítica dominante. Cada día, unos 3 000 millones de neutrófilos entran en los tejidos de la boca y la garganta, los sitios más contaminados del cuerpo. La llegada de neutrófilos es la primera de una serie de reacciones, llamadas en conjunto **respuesta inflamatoria**, por medio de la cual se convoca a células y moléculas de la inmunidad innata a los sitios de laceración o infección. Aunque los neutrófilos se especializan en el trabajo bajo las condiciones anaeróbicas que prevalecen en los tejidos dañados, aun así mueren pocas horas después de su ingreso. Al hacerlo,

forman una sustancia cremosa llamada **pus,** que de manera característica se produce en las heridas infectadas y en otros sitios de infección. Éste es el motivo por el cual las bacterias extracelulares como *S. aureus*, responsable de las infecciones y abscesos superficiales que los neutrófilos abaten en grandes cantidades, se conocen como bacterias formadoras de pus o **piógenas**.

3-8 Las citocinas inflamatorias convocan neutrófilos de la sangre a los tejidos infectados

CXCL8 es una citocina inflamatoria elaborada por los macrófagos activados por patógenos y es una entre la familia de unas 40 citocinas quimiotácticas llamadas quimiocinas. Las quimiocinas sirven para dirigir el flujo del tráfico de leucocitos a lo largo del cuerpo. La función de CXCL8 es convocar neutrófilos circulantes en la sangre y ponerlos a trabajar en el sitio de infección. Estos movimientos de los leucocitos entre la sangre y el tejido son fundamentales a todos los aspectos de la respuesta inmunitaria y son determinados por interacciones entre pares complementarios de **moléculas de adhesión,** con un miembro expresado en la superficie de los leucocitos y el otro en una superficie celular tisular. Las moléculas de adhesión se agrupan de acuerdo con cuatro tipos estructurales (figura 3-12).

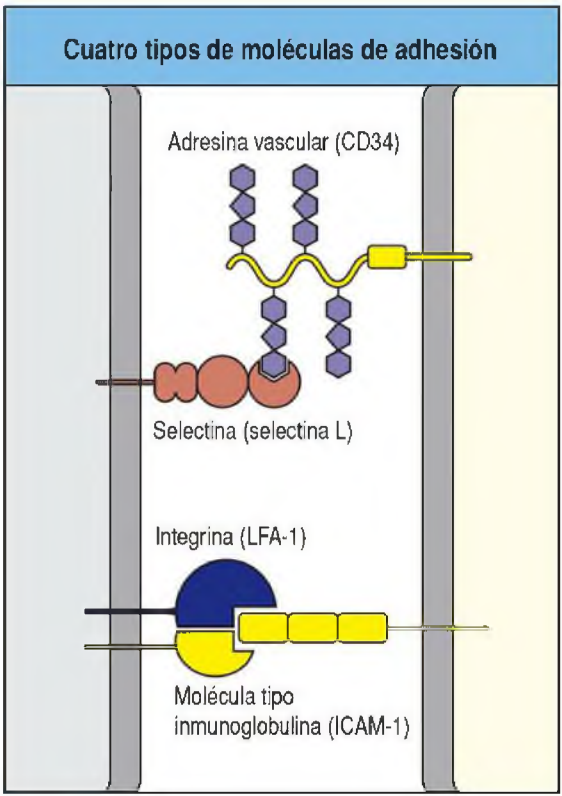


Figura 3-12 La adhesión de los leucocitos al endotelio vascular implica interacciones entre moléculas de adhesión de cuatro tipos estructuralmente distintos. Éstos son adresinas vasculares, selectinas, integrinas y proteínas con dominios tipo inmunoglobulina.

En ausencia de una infección, los neutrófilos viajan rápidamente a través de los estrechos capilares sanguíneos y no interactúan con el endotelio vascular. Los vasos sanguíneos se dilatan en presencia de una infección y de citocinas inflamatorias, y las células endoteliales se activan para expresar moléculas de adhesión llamadas selectinas. El flujo sanguíneo disminuye y los neutrófilos establecen contacto con el endotelio vascular en las vénulas poscapilares. El contacto implica interacciones temporales entre las moléculas de adhesión de selectina en el endotelio y grupos de carbohidratos de sialil-Lewis^{x} de las glucoproteínas en la superficie de los neutrófilos. Estas interacciones débiles hacen más lentos a los neutrófilos en relación con el flujo sanguíneo, lo que hace que se deslicen por la superficie endotelial (figura 3-13).

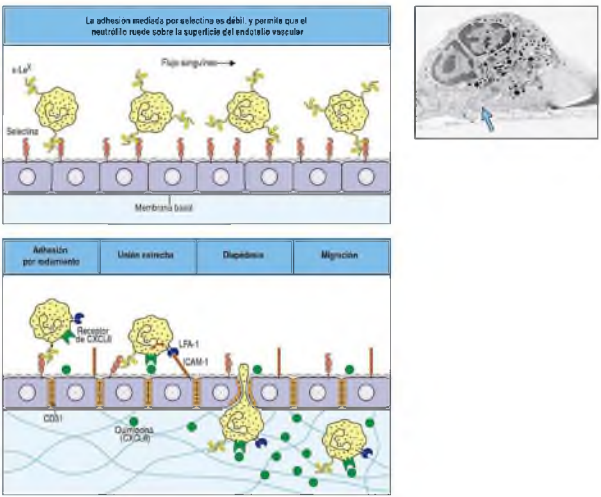


Figura 3-13 Los neutrófilos son dirigidos a los sitios de infección a través de interacciones entre moléculas de adhesión. Las citocinas inducen la expresión de selectina sobre el endotelio vascular, lo que le permite unir a los leucocitos. En el recuadro superior se muestra la interacción de rodamiento de un neutrófilo con el endotelio vascular como resultado de interacciones transitorias

entre selectina en el endotelio y sialil-LexisX (s-LeX) en el leucocito. El recuadro izquierdo ilustra la conversión de adhesión por rodamiento en unión estrecha y ulterior migración del leucocito al interior del tejido infectado. Se muestran las cuatro etapas de la extravasación. La adhesión por rodamiento se convierte en unión estrecha por interacciones entre integrinas en el leucocito (se ilustra LFA-1) y moléculas de adhesión en el endotelio (ICAM-1). La expresión de estas moléculas de adhesión también es inducida por citocinas. Una fuerte interacción es inducida por la presencia de citocinas quimiotácticas (se ilustra la quimiocina CXCL8) que se originan en el sitio infectado. Se encuentran en proteoglucanos de la matriz extracelular y la superficie celular para establecer un gradiente por el cual pueden viajar los leucocitos. Con la guía de estas quimiocinas, el neutrófilo se apretuja entre las células endoteliales y penetra el tejido conjuntivo (diapédesis). Entonces migra al centro de la infección por el gradiente de CXCL8. La micrografía electrónica muestra, en la parte inferior, a un neutrófilo que empieza a migrar entre células endoteliales adyacentes, pero aún debe atravesar la membrana basal. La flecha azul señala el seudópodo que el neutrófilo está insertando entre las células endoteliales. La masa oscura en el ángulo inferior derecho es un eritrocito que ha quedado atrapado bajo el neutrófilo. Imagen (x 5,500) cortesía de I Bird y J. Spragg.

La presencia de TNF-α también induce al endotelio vascular a expresar **ICAM-1** e **ICAM-2** moléculas de adhesión que funcionan como ligandos para el receptor del complemento CR3 y LFA-1 en neutrófilos. CR3 y LFA-1 son ambos miembros de la familia de integrinas de moléculas de adhesión. Sus interacciones con ICAM-1 e ICAM-2 son débiles en un inicio, pero se fortalecen cuando la quimiocina CXCL8 se une a CXCR1 y CXCR2, los receptores de quimiocinas en el neutrófilo. Los receptores de quimiocinas contienen siete hélices que abarcan la membrana que desarrolla señales intracelulares a través de una proteína de unión a GTP relacionada (figura 3-14). Estas señales conducen a cambios conformacionales en CR3 y LFA-1, que fortalecen su control sobre ICAM-1 e ICAM-2 e inmovilizan al neutrófilo en el endotelio vascular dentro del tejido infectado.

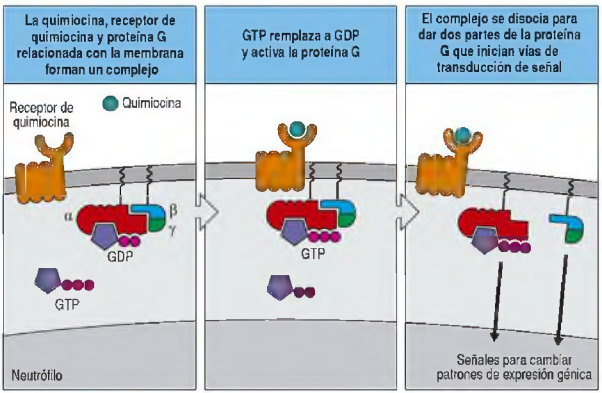


Figura 3-14 Los receptores de quimiocina son receptores acoplados a proteína G. Los receptores para quimiocinas pertenecen a una familia de receptores transmembrana que tienen siete hélices transmembrana. Cuando una quimiocina como CXCL8 se une a su receptor, el receptor se relaciona con una proteína de unión a GTP intracelular (G), que en su estado inactivo consiste de tres polipéptidos (α, β, y γ) y tiene GTP unido. En su relación con el receptor de quimiocina, GDP se remplaza por GTP, lo que conduce a la disociación de la cadena α de la proteína G de las cadenas β y γ. La cadena α, y en menor grado las cadenas β y γ, se unen a las otras proteínas celulares que generan señales para cambiar el patrón celular de expresión génica.

En esta etapa, el neutrófilo deja la sangre al colarse por las brechas entre las células endoteliales vecinas. Este movimiento, denominado **extravasación,** implica LFA-1 y CR3, así como la proteína CD31 expresada por los neutrófilos y las células endoteliales en la superficie, donde interactúan entre sí. De esta forma, el neutrófilo llega a la membrana basal, que la supera al secretar la proteasa elastasa y otras enzimas que degradan las lamininas y colágenos de la membrana basal. Dando dirección a la migración del neutrófilo se encuentra un gradiente de CXCL8, el cual se ha formado por la quimiocina adherida a las superficies celulares y proteoglucanos en la matriz extracelular. Al usar sus receptores de quimiocina para unirse a CXCL8, los neutrófilos se mueven hacia arriba del gradiente de concentración hacia las fuentes de quimiocinas, que son los macrófagos activados en el tejido infectado (véase la sección 3-4). Al dejar la sangre y entrar al tejido, el patrón de expresión génica del

neutrófilo cambia para hacerlo más activo en la fagocitosis y eliminar a los patógenos. El neutrófilo también secreta CXCL8, que convoca neutrófilos adicionales al tejido.

3-9 Los neutrófilos son potentes destructores de patógenos y a su vez están programados para morir

Los neutrófilos fagocitan microorganismos por mecanismos similares a los usados por los macrófagos. Los neutrófilos tienen una amplia gama de receptores fagocíticos que reconocen productos microbianos así como receptores de complemento que facilitan la fagocitosis de patógenos opsonizados por fijación del complemento (figura 3-15). La gama de materiales en partículas que los neutrófilos engullen es mayor que la propia de los macrófagos, al igual que la diversidad de sustancias microbicidas almacenadas en sus gránulos. Dado que los neutrófilos maduros están programados para morir jóvenes, dedican más de sus recursos al almacenamiento y aplicación de armamento antimicrobiano que el macrófago más longevo.

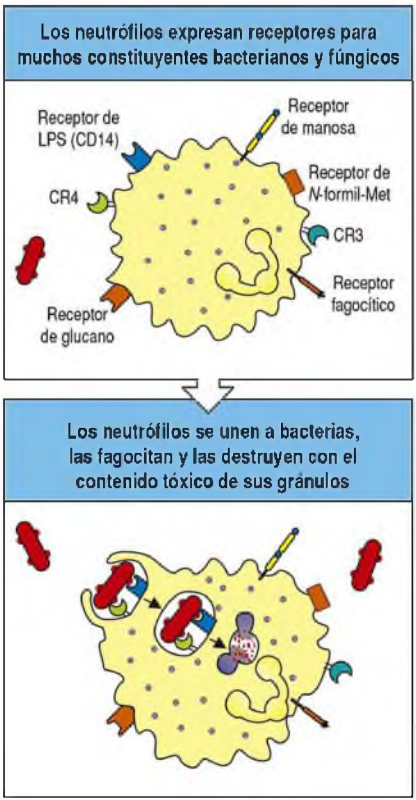


Figura 3-15 La unión de las bacterias a los receptores del neutrófilo induce fagocitosis y destrucción bacteriana. Recuadro superior: el neutrófilo tiene varios receptores distintos para productos microbianos. Recuadro inferior: mecanismo de la fagocitosis para dos de tales receptores, CD14 y CR4, que son específicos para el lipopolisacárido (LPS) bacteriano. La unión de una bacteria a estos receptores estimula su fagocitosis y degradación.

Casi inmediatamente después de que un patógeno ha sido engullido por un neutrófilo e ingresado en un fagosoma, una batería de enzimas degradativas y otras sustancias tóxicas entra en acción, y la muerte ocurre con rapidez. Los fagosomas que contienen microorganismos recién capturados se concentran en dos tipos de gránulos neutrofílicos preformados: **gránulos primarios** (o **azurófilos**) marcados por la presencia de la enzima mieloperoxidasa; **gránulos secundarios** (o **específicos**) marcados por la proteína lactoferrina; y **gránulos terciarios** (o de **gelatinasa**) marcados por la enzima gelatinasa (figura 3-16). Primario, secundario y terciario se refiere al orden en que son elaborados por el neutrófilo. Los gránulos primarios se empacan con proteínas y péptidos capaces de destruir y digerir microbios. Entre esas sustancias se incluyen la lisozima, defensinas, mieloperoxidasa, proteasas neutras como catepsina G, elastasa y proteinasa 3, y una proteína bactericida que aumenta la permeabilidad, la cual se une a LPS y destruye bacterias gramnegativas. Estos péptidos y proteínas se unen entre sí en el gránulo por acción de una matriz con carga negativa de proteoglucanos sulfatados. La combinación de esta matriz y la acidez del interior de los gránulos secuestran el armamento en una forma inactiva segura hasta que se necesita.

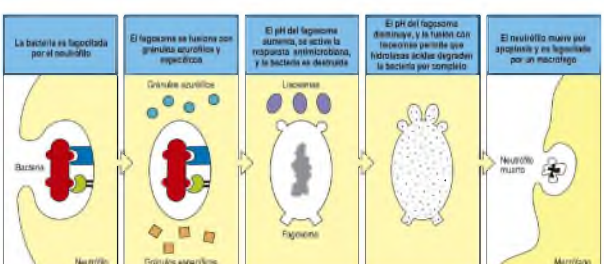


Figura 3-16 La destrucción de bacterias por los neutrófilos implica la fusión de dos tipos de gránulos y lisosomas con el fagosoma. Después de la fagocitosis (primer recuadro), la bacteria es mantenida en un fagosoma dentro del neutrófilo. Los gránulos azurófilos y específicos del neutrófilo se fusionan con el fagosoma y liberan su contenido de péptidos y proteínas antimicrobianos (segundo recuadro). Componentes de la NADPH oxidasa aportados por los gránulos específicos permiten que ocurra el estallido respiratorio que eleva el pH del fagosoma (tercer recuadro). Se activan péptidos y proteínas antimicrobianos y la bacteria es dañada y

destruida. Un decremento ulterior del pH y la fusión del fagosoma con lisosomas que contienen hidrolasas ácidas dan por resultado la degradación completa de la bacteria (cuarto recuadro). El neutrófilo muere y es fagocitado por un macrófago (quinto recuadro).

La gelatinasa en los gránulos terciarios es una proteasa que contiene metal, la cual restringe el crecimiento de bacterias al secuestrar hierro. La lactoferrina no saturada en los gránulos secundarios compite de forma similar con los patógenos por los iones de metal. Los gránulos secundarios también contienen lisozima y varias proteínas de membrana, lo que incluye componentes de **NADPH oxidasa,** una enzima esencial para la función de los neutrófilos que se ensambla en el fagosoma después de la fusión con los tres tipos de gránulos.

La NADPH oxidasa produce radicales superóxido que son convertidos en peróxido de hidrógeno por la enzima superóxido dismutasa (figura 3-17). Estas reacciones consumen iones hidrógeno con rapidez, y tienen el efecto directo de elevar el pH del fagosoma a 7.8 u 8.0, a los 3 min de la fagocitosis. A este pH los péptidos y proteínas antimicrobianos se activan y atacan los patógenos capturados. Entonces el pH del fagosoma disminuye con lentitud, hasta volverse neutro (pH 7.0) en 10 a 15 min. En este punto algunos de los lisosomas del neutrófilo se fusionan con el fagosoma para formar el fagolisosoma. Los lisosomas aportan una variedad de enzimas degradativas, llamadas de manera colectiva hidrolasas ácidas, que son activas al pH más bajo del fagolisosoma y aseguran una degradación continua y completa de las macromoléculas del patógeno.

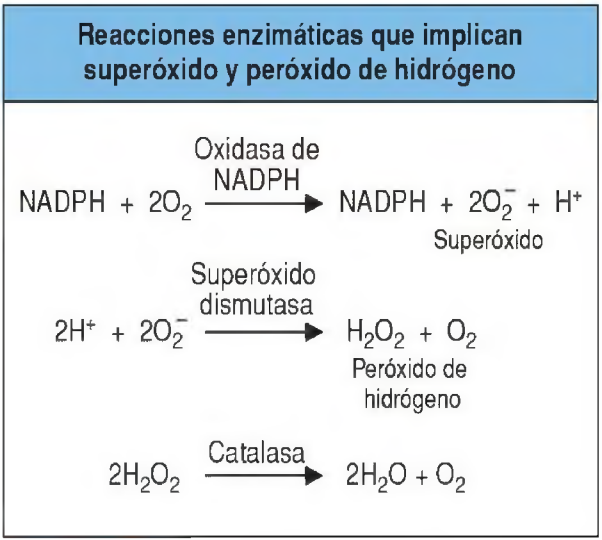


Figura 3-17 La destrucción de bacterias por neutrófilos depende de una explosión respiratoria. En ausencia de infección, los péptidos y proteínas antimicrobianos de los gránulos del neutrófilo permanecen inactivos a un pH bajo. Luego de que los gránulos se fusionan con el fagosoma, el pH de su interior aumenta por efecto de las dos primeras reacciones, en que participan las enzimas NADPH oxidasa y superóxido dismutasa. Cada ronda de estas reacciones elimina un ion hidrógeno, con lo que se reduce la acidez del fagosoma. Un producto de las dos reacciones es el peróxido de hidrógeno, que tiene el potencial de dañar las células humanas. (Se utiliza como un potente blanqueador en estéticas y en la manufactura del papel.) La tercera reacción, en que interviene catalasa, la más eficiente de todas las enzimas, pronto elimina el peróxido de hidrógeno producido durante la explosión respiratoria del neutrófilo, con lo que eleva el pH del fagosoma y permite la activación de los péptidos y proteínas antimicrobianos.

El feroz ataque intracelular del neutrófilo, capaz de destruir tanto bacterias grampositivas como gramnegativas, además de hongos, es impulsado por un aumento transitorio en el consumo de oxígeno denominado **estallido respiratorio**. Los productos son varias especies reactivas de oxígeno, tóxicas, que pueden difundirse fuera del neutrófilo y dañar otras células del

huésped. A fin de limitar el daño, el estallido respiratorio también se acompaña de la síntesis de enzimas que desactivan esas moléculas pequeñas pero potentes; una de estas enzimas es la catalasa, que degrada peróxido de hidrógeno a oxígeno y agua (véase la figura 3-17).

El neutrófilo maduro no puede reponer el contenido de sus gránulos, por lo que una vez que los ha consumido, muere. Algunos mueren por apoptosis y son finalmente fagocitados por un macrófago. Una segunda forma en que los neutrófilos mueren es mediante un proceso llamado **netosis,** el cual produce **trampas extracelulares de neutrófilos (NET)** que atrapan y exterminan a los patógenos (figura 3-18). En la netosis, el núcleo se hincha y explota, y la cromatina se disuelve y sobresale de la célula en una red de DNA descondensada con histonas y otras proteínas catiónicas derivadas de los gránulos del neutrófilo. Entre las proteínas presentes en estas NET se encuentran las defensinas bactericidas, varias proteasas y calprotectina, que altera el crecimiento de los hongos. Así, incluso después de su propia muerte, los neutrófilos siguen atrapando microorganismos y exterminándolos. Si los neutrófilos tienen éxito en eliminar las bacterias y así dar por terminada a la infección, los macrófagos residentes detienen la continuación de la convocatoria e inician el proceso de reparar el daño que han provocado los neutrófilos al tejido.

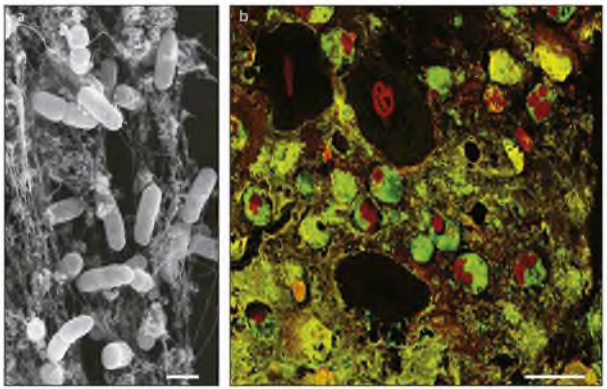


Figura 3-18 Neutrófilos agonizantes forman trampas extracelulares de neutrófilos que capturan bacterias y virus infecciosos. El recuadro izquierdo muestra bacterias *Salmonella* que han quedado atrapadas en las trampas extracelulares de neutrófilos (NET). La barra de escala corresponde a 1 mm. *Salmonella* causa fiebre tifoidea y gastroenteritis. El recuadro derecho es una imagen de pus que surge de una lesión por molusco contagioso, una enfermedad cutánea causada por un poxvirus conocido como virus de molusco contagioso. Se muestran muchos neutrófilos en varias etapas de NETosis. La cromatina está teñida de rojo y las fibras de proteína en las NET están teñidas de verde. La barra de escala corresponde a 20 mm.

La dependencia de las defensas del cuerpo respecto de los neutrófilos se ejemplifica bien en la **enfermedad granulomatosa crónica**, un síndrome genético causado por formas defectuosas de los genes que codifican subunidades de NADPH oxidasa. En ausencia de NADPH oxidasa funcional, no ocurre estallido respiratorio después de la fagocitosis y el pH del fagosoma del neutrófilo no puede elevarse al nivel necesario para activar un ataque exitoso por péptidos y proteínas antimicrobianas. Los hongos y bacterias no se eliminan y persisten como infecciones intracelulares crónicas de neutrófilos y macrófagos. Debido a las acciones de otros mecanismos de la inmunidad innata y la adaptativa, las infecciones se contienen en nódulos localizados, llamados **granulomas**, que aprisionan a los macrófagos infectados que han fagocitado su ración de neutrófilos infectados. Los hongos y bacterias que más a menudo causan infecciones en la enfermedad granulomatosa crónica son microorganismos que forman parte de la flora normal de personas sanas, como *Escherichia coli* (figura 3-19).

Hongos
Aspergillus fumigatus
Bacterias
Chromobacterium violaceum
Burkholderia cepacia
Nocardia asteroides
Salmonella typhimurium
Serratia marcescens
Mycobacterium fortuitum
Varias especies de Klebsiella
Escherichia coli
Varias especies de Actinomyces
Legionella hosmanii
Clostridium difficile

Figura 3-19 Especies de hongos y bacterias más comúnmente responsables de infecciones en la enfermedad granulomatosa crónica.

3-10 Las citocinas inflamatorias elevan la temperatura corporal y activan al hígado para establecer la respuesta de fase aguda

La inflamación en una infección localizada en un tejido puede producir diversos cambios a lo largo del cuerpo. Un efecto sistémico de las citocinas inflamatorias IL-1, IL-6 y TNF-α es causar una elevación de la temperatura corporal llamada **fiebre**. Las citocinas actúan en sitios de control térmico del hipotálamo, y en células musculares y adiposas, modificando la movilización de energía para generar calor (figura 3-20). Las citocinas y otras moléculas que inducen fiebre se denominan **pirógenos**. Algunos productos de los patógenos también elevan la temperatura corporal, y suelen hacerlo induciendo la producción de esas citocinas. En este contexto, los productos bacterianos se denominan pirógenos "exógenos", porque se originan fuera del cuerpo, y las citocinas se consideran pirógenos "endógenos" porque se originan dentro del cuerpo.

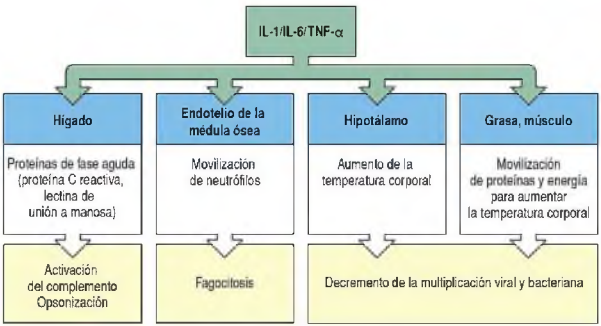


Figura 3-20 Las citocinas producidas por macrófagos TNF-α, IL-1 e IL-6 tienen un espectro de actividad biológica.

En el balance, el aumento en la temperatura corporal ayuda al sistema inmunitario a combatir la infección, porque la mayoría de los patógenos bacterianos y virales crecen y se multiplican más rápido a temperaturas

menores que la del cuerpo humano, y la inmunidad adaptativa es más potente a altas temperaturas. Además, las células humanas se hacen más resistentes a los efectos perjudiciales del TNF-α cuando experimentan fiebre. Las citocinas también inducen letargo, somnolencia y anorexia que acompañan a la fiebre, lo cual puede representar tácticas para combatir la infección al no desperdiciar energía en otra actividad.

Otro efecto sistémico de IL-6, y en menor grado, de IL-1β y TNF-α es cambiar el espectro de proteínas plasmáticas solubles secretadas por los hepatocitos en el hígado. Las concentraciones aumentan para cerca de 30 proteínas plasmáticas implicadas en la respuesta a la infección. Las concentraciones de otras proteínas plasmáticas disminuyen, lo que incluye a la albúmina, la proteína plasmática más abundante. La suma de estos cambios se conoce como **respuesta de fase aguda,** y aquellas proteínas que aumentan o disminuyen su concentración en 25% o más se describen como **proteínas de fase aguda.** Entre las proteínas de fase aguda, la proteína C reactiva (PCR) y la proteína amiloide A sérica claramente se destacan, debido a que sus concentraciones se elevan varios cientos de veces. El efecto es tan fuerte y predecible que las concentraciones de proteína C reactiva se utilizan en clínica como una prueba diagnóstica de infección, inflamación y daño tisular (figura 3-21).

Proteína de fase aguda	Función
Proteína C reactiva	Reconocimiento del patógeno
Lectina de unión a manosa	
Proteína de unión a lipopolisacárido	
Componentes de complemento C3, C4, C9, factor B	Eliminación del patógeno
Factor estimulante de colonias de granulocitos, amiloide A sérica, fosfolipasa A2 secretada	Respuesta inflamatoria
Fibrinógeno, plasminógeno, factor de plasminógeno tisular	Coagulación

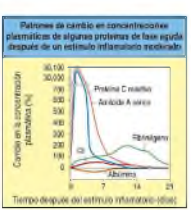


Figura 3-21 La cinética de las proteínas de fase aguda en la sangre. El recuadro izquierdo muestra ejemplos representativos, y sus funciones, de los diferentes tipos de proteínas plasmáticas que aumentan durante una respuesta de fase aguda. La gráfica de la derecha muestra el cambio en la concentración de cinco proteínas en el plasma sanguíneo después de iniciar una respuesta inflamatoria. La proteína C reactiva y el amiloide A sérico son proteínas de fase aguda que aumentan de forma masiva, en tanto que C3 y fibrinógeno aumentan moderadamente. La albúmina sérica, la proteína plasmática más abundante, reduce su concentración durante la fase aguda.

La **proteína C reactiva** (**PCR**), miembro de la familia de las **pentraxinas**,

contiene cinco subunidades idénticas que forman una molécula pentamérica similar a una losa con un orificio en medio (figura 3-22). La proteína C reactiva se une a las bacterias y se denominó así originalmente por su capacidad para unirse al polisacárido C de *Streptococcus pneumoniae*. La diana era la fosforilcolina, un componente de los lipopolisacáridos en la pared celular de la bacteria. Además de bacterias, la proteína C reactiva se une a hongos, levaduras y los parásitos que provocan el paludismo y la leishmaniasis. Al unirse a los patógenos, la proteína C reactiva actúa como una opsonina, desencadenando la vía clásica de fijación del complemento en ausencia de un anticuerpo específico. La proteína C reactiva también se une a la superficie de los fagocitos, lo que sugiere que puede llevar a los patógenos a estas células para su eliminación. Así, una concentración muy elevada de proteína C reactiva en la respuesta de fase aguda puede considerarse como una estrategia de fuerza avasalladora para superar a la población de patógenos.

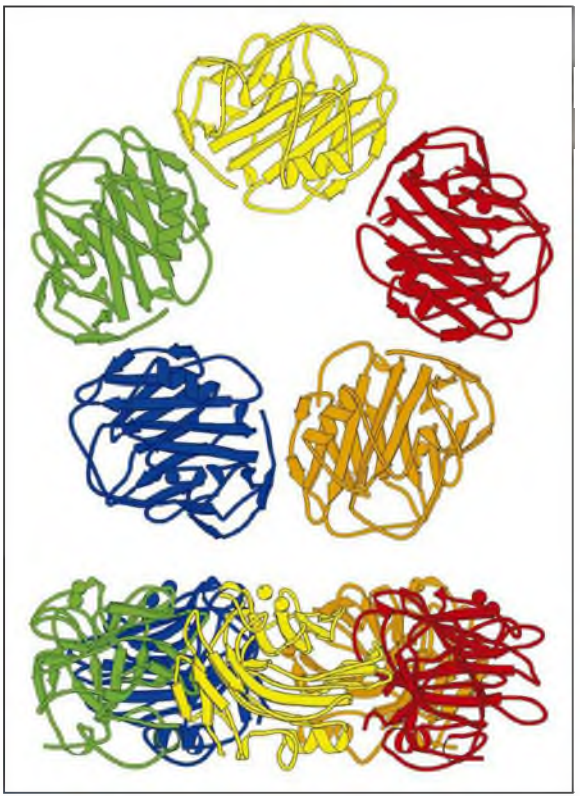


Figura 3-22 Estructura de la proteína C reactiva. La proteína C reactiva pertenece a la familia de las pentraxinas, así llamadas porque estas proteínas están constituidas por cinco subunidades idénticas. Los esqueletos polipeptídicos de las cinco subunidades se trazan como listones de diferente color. Globalmente, la proteína C reactiva semeja una losa pentagonal con un orificio en el centro, como se observa al comparar una vista superior (arriba) con una lateral (abajo). Imágenes cortesía de Annette Shrive y Trevor Greenhough.

La **proteína A amiloide sérica** es una pequeña proteína de alrededor de 100 aminoácidos que se relaciona con partículas de proteínas de lipoproteínas de alta densidad. Puede interactuar con varios receptores de superficie celular, lo que incluye receptores tipo Toll y el receptor fagocítico CD36 (véase la figura 3-21), para activar a las células, de modo que produzcan citocinas inflamatorias. Así, la concentración muy elevada de la proteína A amiloide sérica en la respuesta de fase aguda puede considerarse como una manera de amplificar el estado de inflamación desencadenado en primera instancia por el patógeno.

3-11 La vía de la lectina de activación del complemento es iniciada por la lectina de unión a manosa

La **lectina de unión a manosa** (**MBL**) es una lectina tipo C que se une a carbohidratos que contienen manosa de bacterias, hongos, protozoarios y virus. La estructura de la MBL asemeja un ramo de flores, donde cada tallo es una triple hélice formada por tres polipéptidos idénticos. Estas hélices son exactamente como las que se encuentran en las moléculas y fibras de colágeno. Cada polipéptido aporta un dominio de reconocimiento de carbohidrato, y los tres juntos forman una "flor" (figura 3-23). Cada molécula de lectina de unión a manosa tiene cinco o seis flores, que dan 15 o 18 sitios potenciales para la unión a la superficie de un patógeno. Incluso interacciones individuales relativamente débiles con una estructura de carbohidrato pueden transformarse en un fuerte enlace mediante uniones en múltiples puntos. Aunque algunos carbohidratos de las células humanas contienen manosa, no se enlazan con la lectina de unión a manosa porque su configuración geométrica no permite la unión en múltiples puntos.

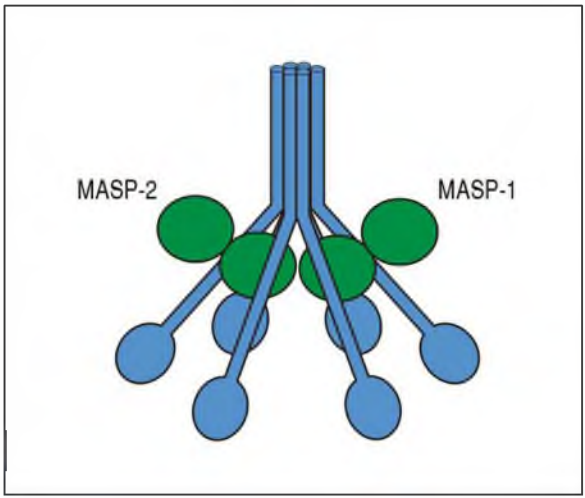


Figura 3-23 Estructura de la lectina de unión a manosa. Se asemeja a un ramo de flores, donde cada flor está formada por tres polipéptidos idénticos. Los tallos son triples hélices rígidas parecidas a colágeno, con un solo ángulo; cada flor comprende tres dominios de unión a carbohidratos. A la lectina de unión a manosa (azul) se unen las serinproteasas 1 y 2 relacionadas con lectina de unión a manosa (MASP) 1 y 2.

Cuando se une a la superficie de un patógeno, la lectina de unión a manosa inicia la **vía de la lectina de activación del complemento**; también actúa como una opsonina que facilita la captación de bacterias por monocitos en la sangre (figura 3-24). Estas células carecen del receptor de manosa de los macrófagos pero poseen receptores capaces de unirse a lectina de unión a manosa que recubre la superficie de una bacteria. La lectina de unión a manosa es miembro de la familia proteínica de las **colectinas**, así llamadas porque combinan las propiedades del colágeno y las lectinas. Las proteínas tensoactivas pulmonares A y D (SP-A y SP-D) también son colectinas; protegen los pulmones opsonizando patógenos como *Pneumocystis jiroveci*. Los receptores MARCO y SR-a sobre la superficie del macrófago

también combinan las propiedades del colágeno y las lectinas (véase la sección 3-2).

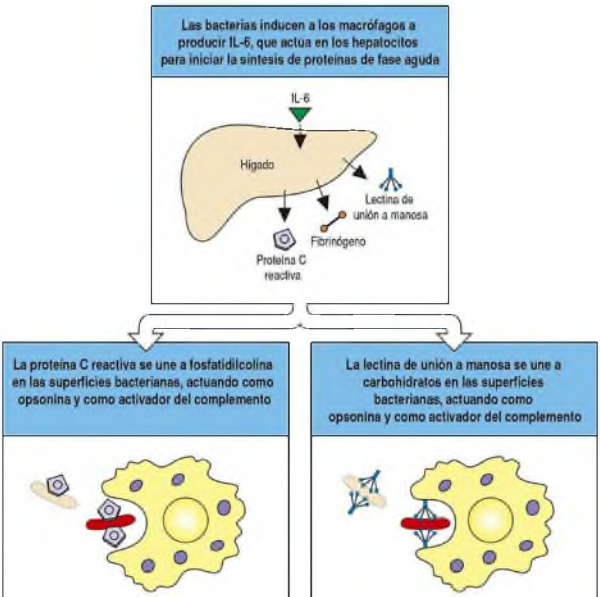


Figura 3-24 La respuesta de fase aguda aumenta el suministro de las moléculas de reconocimiento de la inmunidad innata. Las proteínas de fase aguda son producidas por células hepáticas en respuesta a las citocinas liberadas por fagocitos en presencia de bacterias. Entre ellas se incluyen en el ser humano la proteína C reactiva, fibrinógeno y lectina de unión a manosa. Tanto la proteína C reactiva como la proteína de unión a lectina se unen a estructuras características de las superficies celulares bacterianas que no se encuentran en las células humanas. Al unirse a las bacterias, actúan como opsoninas y también activan el complemento, facilitando la fagocitosis y la lisis directa (líneas de trazo discontinuo) de las bacterias por componentes del complemento terminales (no se ilustran).

La lectina de unión a manosa circula en el plasma como un complejo con

dos cimógenos serinproteasa: las serinproteasas 1 y 2 relacionadas con MBL (MASP-1 y 2). Una molécula de MASP-1 y otra de MASP-2 se unen al tallo principal de la lectina de unión a manosa (figura 3-23). Cuando el complejo de MBL se une a macromoléculas que contienen manosa en la superficie de un patógeno, una molécula de MASP-2 es inducida a hacerse enzimáticamente activa y se escinde. Luego escinde la segunda molécula de MASP-2. No se sabe si MASP-1 tiene una función enzimática en la activación del complemento mediada por lectina. Los sustratos para las proteasas MASP-2 activadas son los componentes del complemento **C4** y **C2**. C4 es similar a C3 en estructura, función y enlace tioéster, mientras que C2 es un cimógeno serinproteasa similar al factor B (véase la figura 2-8).

Cuando una molécula de C4 interactúa con MASP-2 activada, se escinde en un fragmento C4b grande y uno C4a pequeño. Esta escisión expone el enlace tioéster de C4b, que experimenta con rapidez un ataque nucleofílico, lo cual lleva a la formación de un enlace covalente, o fijación, de algunos fragmentos C4b a la superficie del patógeno (figura 3-25). El fragmento C4a, soluble, es una anafilotoxina que puede convocar leucocitos al sitio de fijación de C4b, aunque esta actividad es más débil que la de C3a o C5a (véase la sección 2-7). Cuando una molécula de C2 interactúa con MASP-2 activada se escinde en un fragmento enzimáticamente activo más grande llamado C2a, que se enlaza con C4b unido al patógeno, y un fragmento inactivo pequeño llamado C3b. (Por razones históricas, el producto de escisión pequeño de C2 se denomina C2b y el más grande C2a, mientras que para otros componentes del complemento el fragmento más grande se llama "b", y el más pequeño, "a".) El complejo de C4b y C2a, designado C4bC2a, es una C3 convertasa. Aunque se le llama **C3 convertasa clásica**, en realidad es un componente tanto de la vía de la lectina como de la clásica de activación del complemento, porque es en esta fase en la que convergen la vía de la lectina y la clásica. Los aspectos únicos de la vía de la lectina son la contribución de la lectina de unión a manosa al enlace con patógenos, y la activación de C4 y C2 por las proteínas MASP.

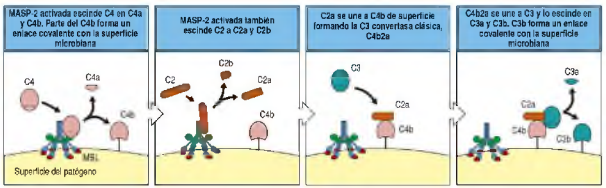


Figura 3-25 El complejo MBL activado escinde C4 y C2 para producir C4b y C2a, que se asocian para formar la C3 convertasa clásica. Primer recuadro: un complejo de MBL y MASP-1 y MASP-2 se une a la superficie del patógeno. Esto activa MASP-2, que se une a C4 y lo escinde para revelar el enlace tioéster del fragmento C4b. C4b forma un enlace covalente con la superficie microbiana. Segundo recuadro: C2 se une al complejo MBL y es escindido por MASP-2 activada. Tercer recuadro: el fragmento C2a se une a C4b para formar la C3 convertasa clásica, C4bC2a. Cuarto recuadro: C3 se une a C4bC2a y se escinde. El enlace tioéster del fragmento C3b se expone y C3b se une de manera covalente con la superficie microbiana.

La C3 convertasa clásica, C4bC2a, se une a C3 y lo escinde para generar fragmentos C3b que se unen a la superficie del patógeno. Estos fragmentos a su vez se unen al factor B y lo activan para ensamblar moléculas de la C3 convertasa alterna, C3bBb (figura 3-26). Es en esta fase en la cual las vías de la lectina y clásica convergen en la vía alterna de activación del complemento. Dado que C3 está presente en concentraciones mayores en el plasma que C4, la contribución de la convertasa alterna a la fijación del complemento excede con mucho a la propia de la convertasa clásica.

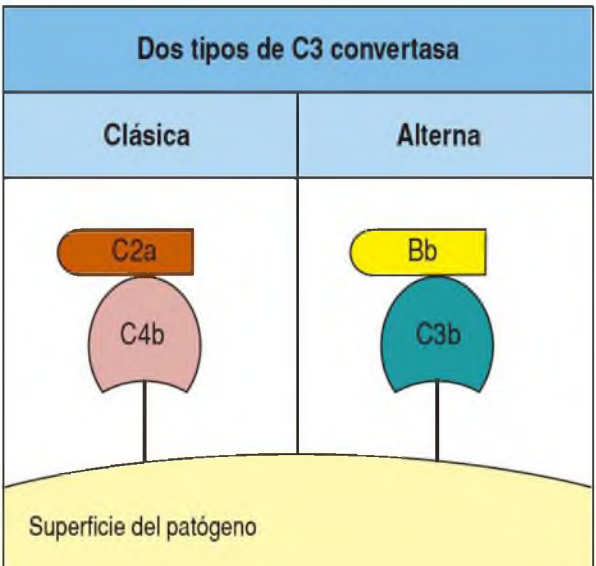


Figura 3-26 Los dos tipos de C3 convertasa tienen estructuras y funciones similares. En la C3 convertasa producida por la vía clásica, C4bC2a (la proteasa activada C2a) escinde C3 en C3b y C3a (no se muestran). En la C3 convertasa análoga de la vía alterna, C3bBb la proteasa activada Bb realiza exactamente la misma reacción.

En las poblaciones humanas, los alelos que codifican variantes no funcionales de MBL tienen frecuencias mayores al 10%. En consecuencia, la deficiencia de MBL es común y causa mayor susceptibilidad a la infección. Los individuos que portan dos alelos no funcionales tienen mayor probabilidad de desarrollar meningitis grave por *Neisseria meningitidis*, una bacteria que existe como comensal inofensivo en alrededor del 1% de la población. Se observa susceptibilidad similar en personas deficientes en un componente terminal del complemento, lo cual muestra que la destrucción mediada por complemento de las bacterias es el mecanismo por el que los portadores sanos con *N. meningitidis* mantienen ésta bajo control.

3-12 La proteína C reactiva desencadena la vía clásica de activación del complemento

Una vez que la proteína C reactiva se une a una bacteria también puede interactuar con C1, el primer componente de la vía clásica de activación del complemento. La organización y estructura de C1 son similares a las del complejo de lectina de unión a manosa con MASP-1 y MASP-2 (figura 3-27). En la molécula de C1, se forma un ramillete de seis flores a partir de 18 polipéptidos C1q y una molécula de C1r y otra de C1s, que son serinproteasas inactivas similares a MASP-1 y MASP-2. Cada tallo está formado por una triple hélice similar al colágeno de tres moléculas de C1q. La proteína C reactiva se une a los tallos de C1q y hace que una molécula de C1r se escinda, dejando la otra molécula de C1r y ambas moléculas de C1s. De este modo, C1s se hace una proteasa activa. Escinde C4, lo cual causa el enlace covalente de C4b a la superficie del patógeno (figura 3-28). También escinde C2, con la consecuente formación de la C3 convertasa clásica C4bC2a. En esta fase convergen las vías clásica y de las lectinas; los aspectos únicos de la vía clásica de activación del complemento son la contribución de C1q a la unión a patógenos y de C1r y C1s a la activación de C4 y C2.

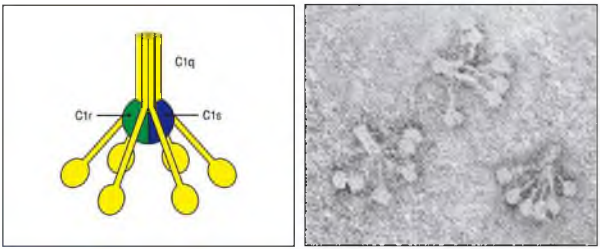


Figura 3-27 Componente del complemento C1. La molécula C1 consta de un complejo de C1q, C1r y C1s. El componente C1q consiste en seis subunidades idénticas, cada una con un sitio de unión para la región Fc de IgM o IgG y regiones tallo amino terminales extendidas que interactúan entre sí y con dos moléculas de la proteasa C1r y dos de la C1s. La micrografía electrónica de la derecha muestra tres moléculas C1q. Imagen cortesía de K.B.M. Reid.

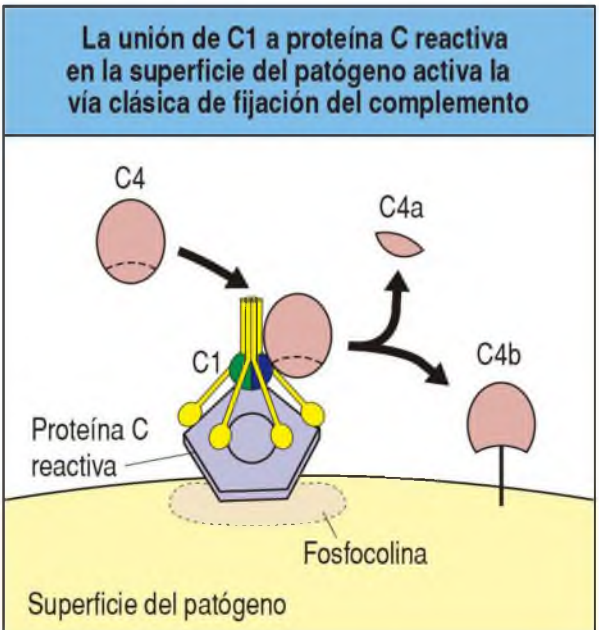


Figura 3-28 La proteína C reactiva puede iniciar la vía clásica de activación del complemento. La proteína C reactiva unida a fosfocolina en las superficies bacterianas se enlaza al componente del complemento C1, de lo que resulta la escisión de C4 y la opsonización de la superficie bacteriana con C4b.

Al comienzo de la infección, la activación del complemento ocurre principalmente por la vía alterna. A medida que se desarrolla la respuesta inflamatoria y se producen proteínas de fase aguda, la lectina de unión a manosa y la proteína C reactiva inducen una mayor activación del complemento por las vías de la lectina y clásica, respectivamente. Las tres vías contribuyen a la inmunidad innata y trabajan juntas para producir grandes cantidades de fragmentos C3b y C3 convertasa en la superficie del patógeno.

3-13 Los receptores tipo Toll detectan la presencia de los cuatro grupos principales de microorganismos patógenos

En secciones previas se analizó cómo TLR4 reconoce los productos bacterianos y cómo señala a los macrófagos para responder a la infección bacteriana. Como complemento a esta función de TLR4, otros miembros de la familia de los receptores tipo Toll reconocen la presencia de infecciones virales, micóticas o parasitarias (figura 3-29). Los receptores tipo Toll forman dos grupos distintivos en término de su función. Los receptores en el primer grupo, que incluye a TLR4, se ubican en la membrana plasmática y reconocen a estructuras de carbohidratos, lípidos y proteínas en las superficies externas de los patógenos. En contraste, los receptores en el segundo grupo se ubican dentro de la célula y en las membranas de los endosomas, y reconocen características que distinguen los ácidos nucleicos de los patógenos de los ácidos nucleicos de las células humanas. Por ejemplo, TLR3 reconoce el RNA bicatenario, que caracteriza a muchas infecciones virales y TLR9 detecta los motivos nucleótidos CpG no metilados que son abundantes en los genomas bacterianos y virales, pero no en el DNA genómico (figura 3-30). La captación de ácidos nucleicos derivados del patógeno del ambiente extracelular los hace llegar a los endosomas para su reconocimiento por parte de estos receptores tipo Toll.

Reconocimiento de productos microbianos a través de receptores tipo Toll						
	Receptor	[illegible]	Ligandos	Microorganismos que reconoce	Células que portan el receptor	Localización del receptor en la célula
I	Heterodímero TLR1:TLR2	4	Lipopéptidos	Bacterias	Monocitos, células dendríticas, eosinófilos, basófilos, mastocitos	Membrana plasmática
			GPI	Parásitos		
	Heterodímero TLR2:TLR6		Ácido lipoteicoico	Bacterias gramnegativas		Membrana plasmática
			Cimosano	Hongos		
	Homodímero de TLR10 y heterodímeros con TLR1 y 2		Desconocido		Células dendríticas plasmocíticas, basófilos, eosinófilos, linfocitos B	Desconocida
	Homodímero de TLR4	9	Lipopolisacárido	Bacterias gramnegativas	Macrófagos, células dendríticas, mastocitos, eosinófilos	Membrana plasmática
II	Homodímero de TLR7	X	RNA virales monocatenarios	Virus RNA	Células dendríticas plasmocíticas, células NK, eosinófilos, linfocitos B	Endosomas
	Homodímero de TLR8		RNA virales monocatenarios	Virus RNA	Células NK	Endosomas
	Homodímero de TLR9	3	DNA rico en CpG no metilado	Bacterias Virus DNA	Células dendríticas plasmocíticas, linfocitos B, eosinófilos, basófilos	Endosomas
III	Homodímero de TLR3	4	RNA viral bicatenario	Virus RNA	Células NK	Endosomas
IV	Homodímero de TLR5	1	Flagelina, una proteína	Bacterias	Epitelio intestinal	Membrana plasmática

Figura 3-29 Los receptores tipo Toll humanos permiten detectar muchos tipos distintos de infección. Al parecer, cada uno de los receptores tipo Toll (**TLR**) conocidos reconoce una o más características distintivas de las moléculas microbianas, pero a la fecha TLR5 es el único TLR para el cual se ha demostrado una interacción directa con un producto microbiano, la proteína bacteriana flagelina. Existen 10 genes para TLR en el ser humano, cada uno de los cuales codifica un polipéptido TLR distinto. Se sabe de algunos **TLR** que son heterodímeros de esos polipéptidos; se ha demostrado que algunos, como el **TLR4**, sólo actúan como homodímeros. Los receptores tipo Toll se denominan así debido a sus semejanzas estructurales con un receptor llamado Toll en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, que participa en la defensa de la mosca adulta contra la infección.

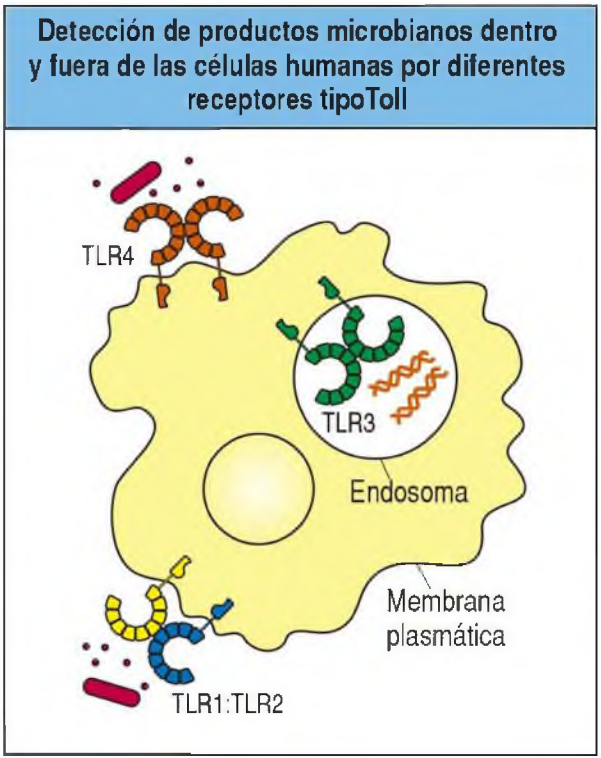


Figura 3-30 Diferentes receptores tipo Toll detectan infección bacteriana fuera de la célula e infección viral en su interior. Se muestran el homodímero TLR4 y el heterodímero TLR1:TLR2 en la superficie celular, detectando una infección bacteriana. El homodímero TLR3 en una vesícula endosómica que detecta una infección viral.

A diferencia de otras familias génicas del sistema inmunitario, cuyos genes

están agrupados en un cromosoma, los 10 genes *TLR* humanos están distribuidos a lo largo de cinco cromosomas. Esto refleja el antiguo origen invertebrado de los receptores tipo Toll, que estaban presentes antes de las duplicaciones de dos genomas de ancho que ocurrieron durante la evolución temprana de los vertebrados hace unos 500 millones de años. Con base en las similitudes en las secuencias, los receptores tipo Toll forman cuatro linajes evolutivos (I, II, III y IV) que son descendientes de los cuatro *locus* de receptores tipo Toll formados por estas dos antiguas duplicaciones del genoma. Sólo las proteínas de linaje I pueden formar receptores tipo Toll heterodiméricos, en tanto que las proteínas en los cuatro grupos pueden formar homodímeros. Aunque el número de receptores tipo Toll humanos es limitado, reconocen las características distintivas de los cuatro grupos de microorganismos patógenos. Así, pueden detectar muchas, si es que no todas, las especies de patógenos que causan enfermedades infecciosas en los seres humanos.

3-14 La variación genética en los receptores tipo Toll se relaciona con resistencia y susceptibilidad a la enfermedad

La variación lograda por tener 10 genes diferentes de receptor tipo Toll aumenta por la presencia en la población humana de los alelos de estos genes, que codifican proteínas receptoras variantes. Las proteínas codificadas por los diferentes alelos del mismo gen se conocen como **aplotipos.** Existe más de esta variación, llamada **polimorfismo genético,** en los receptores tipo Toll que reconocen determinantes de superficie del patógeno que en los receptores tipo Toll que registran ácidos nucleicos (figura 3-31). Esta diferencia es consistente con una mayor diversidad estructural de los carbohidratos, lípidos y proteínas, en comparación con los ácidos nucleicos.

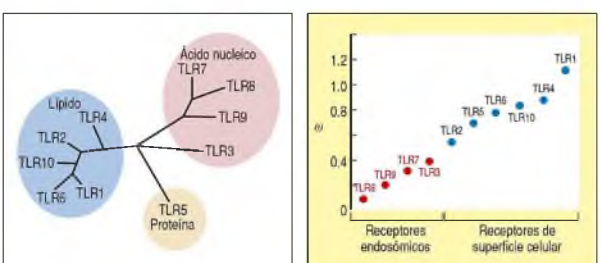


Figura 3-31 Las similitudes estructurales entre los receptores tipo Toll y las presiones evolutivas relativas sobre ellos. El recuadro izquierdo muestra un árbol filogenético construido a partir de las secuencias de nucleótidos de los receptores tipo Toll. Los colores distinguen a los receptores que reconocen lípidos, ácidos nucleicos y proteínas. En el eje *y* de la gráfica a la derecha está la representación de ω, una medida de la variabilidad de los receptores tipo Toll en poblaciones humanas. En el eje *x*, los receptores tipo Toll están ordenados de acuerdo con el aumento en ω. Los puntos de datos rojos y azules denotan receptores endosómicos y de superficie celular respectivamente.

El polimorfismo genético puede influir sobre la función de un receptor tipo Toll, como se aprecia en estudios epidemiológicos de **choque séptico,** un trastorno que amenaza la vida y que puede ocurrir cuando una infección

bacteriana se extiende a la sangre y se vuelve sistémica. En estas circunstancias, los macrófagos en el hígado, bazo y otros órganos se activan para liberar TNF-α, causando una dilatación diseminada de los vasos sanguíneos y una fuga masiva de líquido hacia los tejidos en todo el cuerpo. Esto produce un estado de choque séptico, en que el suministro de sangre se ve afectado y los órganos vitales como los riñones, corazón, pulmones e hígado pueden fallar. El choque séptico es causado con mayor frecuencia por bacterias gramnegativas, que motivaron el estudio de la distribución de dos alelos de TLR-4 en pacientes con choque séptico. La frecuencia de pacientes que tienen el alotipo TLR-4 raro con glicina en la posición 299 en la secuencia fue mayor que la frecuencia de esta variante en la población general. Esto muestra que la forma rara de TLR-4 confiere susceptibilidad al choque séptico, en tanto que el alotipo frecuente, con asparagina en la posición 299, confiere resistencia. Debido a esta rareza, los individuos que son homocigotos para la variante rara, que la han heredado de ambos padres, es extremadamente rara. El individuo conocido con este genotipo murió en la adolescencia por choque séptico después de una infección renal con la bacteria comensal gramnegativa *E. coli*. La sustitución de glicina por asparagina en la posición 299 causa que la variante TLR-4 rara responda menos al LPS de las bacterias gramnegativas, lo que hace que la infección tenga menos probabilidades de ser contenida dentro de su tejido de origen y es más probable que sea sistémica. El choque séptico provoca la muerte de más de 100 000 personas en EUA cada año.

3-15 La detección interna de una infección viral induce a las células a establecer una respuesta de interferón

Hasta el momento, en este capítulo nos hemos enfocado a la inmunidad innata contra los patógenos extracelulares, sobre todo las bacterias. Ahora examinaremos los mecanismos de la inmunidad innata que utilizan las células contra la infección viral. Cuando un virus infecta a una célula humana, usa la maquinaria de la célula para transcribir, traducir y replicar su genoma, lo que causa la presencia en el citoplasma de ácidos nucleicos virales. Las células humanas tienen proteínas sensoras en el citoplasma que pueden detectar ácidos nucleicos virales e iniciar una respuesta defensiva. Esta respuesta resulta en la producción de citocinas llamadas **interferones tipo I,** o simplemente **interferón,** que interfieren con la propagación de la infección.

Los efectos inmediatos del interferón tipo I consisten en interferir con la replicación viral por la célula infectada, y en señalar a las células colindantes no infectadas que ellas, también, deben prepararse para resistir a la infección viral. Otros efectos del interferón tipo I son alertar a las células del sistema inmunitario que está a punto de ocurrir una infección y a hacer a las células infectadas por los virus más vulnerables al ataque de los linfocitos citolíticos. Dado que todos los tipos de células humanas son susceptibles a las infecciones virales, todas están equipadas para elaborar interferones tipo I y sus receptores. El receptor siempre está presente en las superficies celulares, listo para unir al interferón recién elaborado en respuesta a la infección. Aunque el interferón tipo I es apenas detectable en la sangre de personas saludables, cuando hay una infección se encuentra en abundancia.

El RNA viral en el citoplasma se detecta por proteínas llamadas **receptores tipo RIG-I** (**RLR**) –con **RIG-I** y **MDA-5,** como ejemplos (figura 3-32). Los sensores de DNA viral están poco caracterizados. El RIG-I (gen inducible de ácido retinoico 1) y MDA-5 (proteína relacionada con diferenciación de melanoma 5) consisten de un dominio similar a helicasa de RNA que reconoce RNA, y dos dominios CARD que interactúan con la proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS) en el exterior de la membrana mitocondrial. Esta interacción causa dimerización de las helicasas tipo RIG y el inicio de una vía de señalización que conduce a la fosforilación del factor de transcripción, factor 3 de respuesta a interferón (IRF3) en el citoplasma. IRF3 se dimeriza a continuación y entra al núcleo

para ayudar a iniciar la transcripción de los genes IFN-β, que también requieren de los factores de transcripción NFκB y AP-1. Una familia de genes en el cromosoma 9 codifica los interferones tipo I, que comprenden IFN-β, múltiples formas de IFN-α y varios tipos adicionales: IFN-δ, IFN-κ, IFN-λ, IFN-θ e IFN-ω. Una vez que se secreta IFN-β, actúa tanto de forma **autocrina,** al unirse a los receptores en la célula que lo elaboró, y **paracrina,** al unirse a los receptores en las células no infectadas cercanas (figura 3-33).

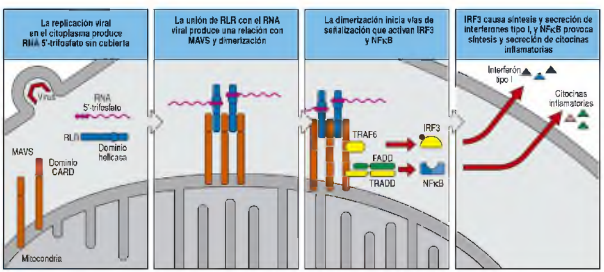


Figura 3-32 El reconocimiento del ácido nucleico viral por receptores tipo RIG-1 (RLR) inicia una respuesta inflamatoria. Primer recuadro: una célula que está infectada con un virus comienza a producir RNA 5'-trifosfato sin cubierta. En esta etapa, los RLR están en el citoplasma y las moléculas adaptadoras MAVS se relacionan con la membrana mitocondrial. Segundo recuadro: después de que el dominio helicasa del RLR ha reconocido al RNA 5'-trifosfato viral y su dominio CARD ha reconocido el dominio CARD de las moléculas MAVS, se forma una estructura dimérica en la membrana mitocondrial. Un sitio en MAVS involucra a TRAF6, que conduce a la activación de IRF3 (tercer recuadro) y la secreción de interferón tipo I (cuarto recuadro). El segundo sitio en MAVS interactúa con un complejo de TRADD (proteína de dominio de muerte relacionada con receptor de TNF) y FADD (proteína de dominio de muerte relacionada con Fas) que conduce a la activación de NFκB y la secreción de citocinas inflamatorias.

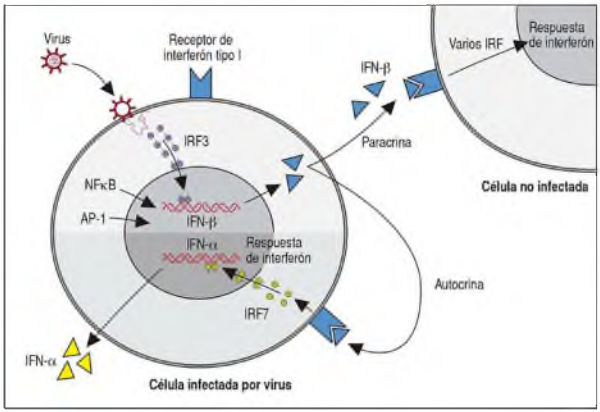


Figura 3-33 Las células infectadas por virus son estimuladas para producir interferones tipo I. La célula de la izquierda está infectada por un virus que induce señales que llevan a la fosforilación, dimerización e ingreso al núcleo del factor de transcripción llamado factor 3 de respuesta a interferón (IRF3). Los factores de transcripción NFκB y AP-1 también son movilizados y se coordinan con IRF3 para iniciar la transcripción del gen que codifica IFN-β. Estos procesos se representan en la mitad superior de la célula. El IFN-β secretado se une al receptor de interferón en la superficie de la célula infectada, actuando de manera autocrina para movilizar otros factores de respuesta a interferón y cambiar los patrones de expresión génica a fin de obtener la respuesta a interferón. Estos procesos se ilustran en la mitad inferior de la célula, ejemplificados por el inicio de la transcripción del gen del IFN-α por IRF7. Esto se realiza sin necesidad de AP-1 o NFκB. El IFN-β secretado también se unirá al receptor de interferón que se expresa en células vecinas no infectadas por el virus, actuando de manera paracrina para inducir la respuesta al interferón que ayuda a estas células a resistir el proceso infeccioso.

Cuando el interferón se une a su receptor, las cinasas intracelulares Jak1 y Tyk2 relacionadas con el receptor inician reacciones que cambian la expresión de diversos genes humanos, un proceso llamado **respuesta de interferón** (figura 3-34). Entre las proteínas celulares inducidas por interferón están algunas que interfieren directamente en la duplicación del genoma viral. Un ejemplo es la enzima oligoadenilato sintetasa, que polimeriza ATP mediante enlaces 2'-5' en lugar de los enlaces 3'-5', normalmente presentes en los ácidos nucleicos humanos. Estos oligómeros inusuales activan una endorribonucleasa que degrada el RNA viral. Los

interferones IFN-α e IFN-β también activan una serin/treoninproteincinasa llamada proteincinasa R (PKR), que fosforila e inhibe el factor eIF-2 de inicio de la síntesis de proteínas, con lo que impide la síntesis de proteínas virales y la producción de nuevos viriones infectantes.

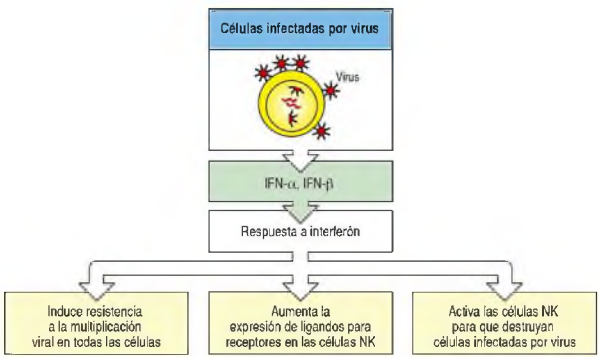


Figura 3-34 Principales funciones de los interferones tipo I. Los interferones α y β (IFN-α e IFN-β) tienen tres funciones principales. Primero, inducen resistencia a la multiplicación viral al activar genes celulares que destruyen el mRNA viral e inhiben la traducción de proteínas virales. En segundo lugar, aumentan la expresión de ligandos para receptores de la célula NK en las células infectadas por virus. En tercer lugar, activan células NK para destruir células infectadas por virus.

Varias de las proteínas inducidas por interferón son factores de transcripción similares a IRF3, el único miembro del grupo que se elabora de manera constitutiva. Estos otros factores de respuesta a interferón son decisivos para activar la transcripción de muchos genes distintos, incluidos los que codifican interferones diferentes de IFN-β. El factor 7 de respuesta a interferón (IRF7) inicia la transcripción de IFN-α, que no requiere la participación de NKκB ni de AP-1. De esta manera, se desarrolla un ciclo de retroalimentación positiva, en el que una pequeña cantidad inicial de interferón sirve para incrementar tanto el tamaño como el rango de la producción futura.

Además de interferir en la multiplicación viral, el interferón induce cambios celulares que hacen a la célula infectada más susceptible a ser

atraída por linfocitos citolíticos. Las células NK son linfocitos de la inmunidad innata que defienden contra las infecciones virales secretando citocinas y destruyendo células infectadas. Cuando IFN-α o IFN-β se unen a los receptores de interferón en células NK circulantes, éstas se activan y son llevadas a tejidos infectados, donde atacan células infectadas por virus. Debido a su capacidad de fomentar la respuesta inmunitaria, el interferón tipo I se ha explorado como tratamiento para la enfermedad humana. Mejora varios trastornos, como las infecciones por virus de la hepatitis B o C; la esclerosis múltiple (enfermedad autoinmunitaria degenerativa, que afecta el sistema nervioso central); y ciertos tipos de linfomas y leucemias.

3-16 Las células dendríticas plasmacitoides son fábricas de elaboración de grandes cantidades de interferones tipo I

Aunque casi todas las células humanas pueden secretar algo de interferón tipo I, las células especializadas llamadas **células dendríticas plasmacitoides (PDC)** secretan hasta 1 000 veces más interferón que otras. Por lo tanto, se consideran como células profesionales productoras de interferón. Las células dendríticas plasmacitoides combinan características fenotípicas de los linfocitos y las células dendríticas mieloides de forma que no se ajustan a los esquemas convencionales de desarrollo de células hematopoyéticas ramificadas (véase la figura 1-13). Se encuentran presentes en la sangre, donde constituyen menos del 1% de los leucocitos totales y también se encuentran en los tejidos linfoides, pero no en otros tejidos. Las células dendríticas plasmacitoides se distinguen por un citoplasma similar al de un plasmocito productor de anticuerpos, otra célula dedicada a la producción en masa de una sola proteína secretada (figura 3-35). Las células dendríticas plasmacitoides detectan la presencia deuna infección viral utilizando TLR7 y TLR9, que después señalan a través de MyD88, como ocurre para TLR4 (véase la figura 3-7). Estas señales conducen a la activación de IRF7 y su traslocación al núcleo, donde organiza la producción en masa de interferón tipo I. En un lapso de 6 horas de la activación, cerca del 60% de la transcripción se dedica a producir interferón, expresando toda la familia de genes de interferón. Las grandes cantidades de interferones tipo I elaborados por las células dendríticas plasmacitoides se diseminan de forma sistémica por la linfa y la sangre. Al estimular a las células en todo el cuerpo, el interferón tipo I sirve para prevenir la diseminación sistémica de la infección.

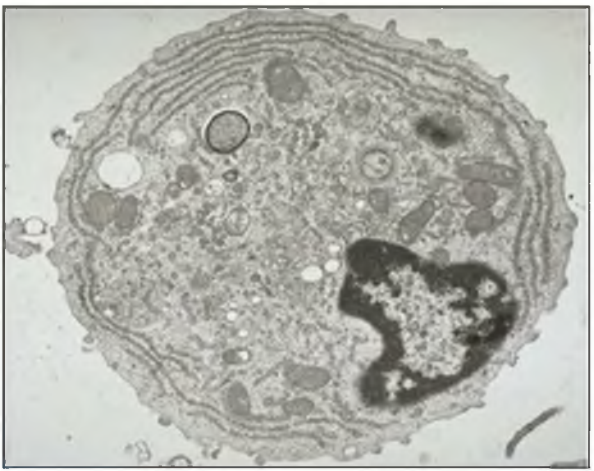


Figura 3-35 Célula dendrítica plasmacitoide de sangre periférica humana. Nótese el extenso retículo endoplásmico rugoso, de aspecto similar al de una célula plasmática; se debe a la síntesis y secreción masivas de interferón por estas células. Estas células también se han denominado células productoras de interferón tipo I. Imagen cortesía de Yong-Jun Liu.

3-17 Los linfocitos citolíticos naturales son los principales linfocitos que contribuyen a la respuesta de la inmunidad innata

En la sangre circulan tres poblaciones principales de linfocitos: las células B y las células T de la inmunidad adaptativa de acción tardía, y los **linfocitos citolíticos naturales (células NK)** de la inmunidad innata de acción temprana. Como un reflejo de esta división laboral temprana, las células B y las células T son pequeños linfocitos quiescentes que requieren varios días de proliferación y diferenciación para ser útiles en la resistencia a la infección, en tanto que las células NK son linfocitos grandes y activos que se introducen más rápido para responder a la infección, cáncer u otras formas de estrés. Las células NK tienen dos funciones distintivas en la respuesta de inmunidad innata a la infección viral. La primera es destruir a las células infectadas con el virus. Este sacrificio de las células que hospedan al virus impiden la replicación viral y por tanto su diseminación a las células colindantes. La segunda función de las células NK es mantener, e incluso incrementar, el estado de inflamación en el tejido infectado. Esto se logra por su secreción de citocinas inflamatorias que actúan sobre los macrófagos residentes y aumentan su capacidad para secretar citocinas inflamatorias y fagocitar partículas virales y microorganismos en el ambiente extracelular. Las células NK contribuyen de este modo a la defensa contra patógenos tanto intracelulares como extracelulares.

A grandes rasgos, las funciones realizadas por las células NK en la inmunidad innata son similares a las de las células T en la inmunidad adaptativa. Debido a estas similitudes funcionales, muchas de las moléculas efectoras y en la superficie celular de las células NK también se encuentran en las células T. Como un reflejo de esta superposición, no se ha encontrado que un solo marcador defina a las células NK. En otras palabras, ninguna proteína intracelular o receptor de superficie celular es expresado de forma exclusiva por las células NK y expresado por todas ellas. Para los inmunólogos, la definición funcional de una célula NK humana es un linfocito que expresa CD56, una proteína de función desconocida expresada por todas las células NK, y que carece de CD3, una proteína de superficie celular presente en todas las células T.

Las personas inmunodeficientes, debido a que carecen células NK, sufren

infecciones virales persistentes, sobre todo por virus del herpes, que los pacientes son incapaces de eliminar por sí mismos a pesar de establecer una respuesta inmunitaria adaptativa normal al virus. Para estos pacientes se usan esquemas de fármacos antivirales para dar fin a las infecciones. Las historias de estos casos raros revelan la importancia de las células NK para manejar y contener las infecciones virales durante el periodo previo a que la respuesta de inmunidad adaptativa sea eficaz. Estos pacientes también muestran cómo, en individuos inmunocompetentes, la respuesta innata de las células NK funciona en conjunto con la respuesta adaptativa de la célula T citotóxica para controlar y eliminar las infecciones virales (figura 3-36).

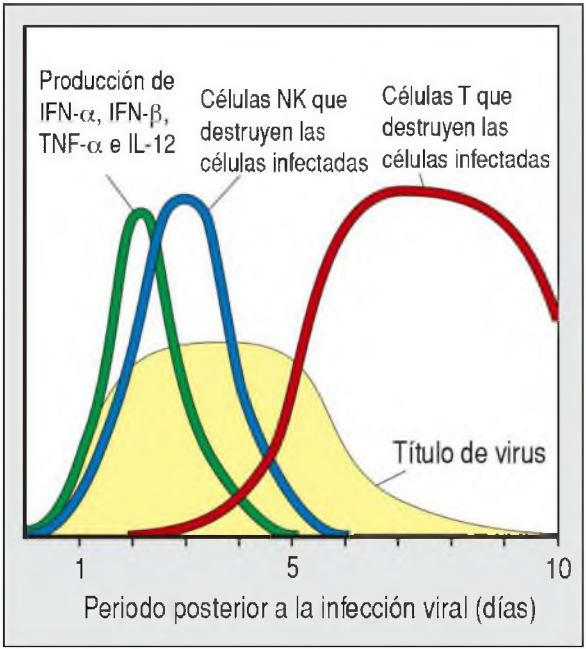


Figura 3-36 Las células NK proporcionan una respuesta temprana a la infección viral. Se muestra la cinética de la respuesta inmunitaria a una infección viral experimental en ratones. Como resultado de la infección, se secreta una cantidad importante de citocinas, lo que incluye IFN-α, IFN-β, TNF-α e IL-12 (curva verde). Éstas inducen la proliferación y activación de células NK (curva azul), que se aprecian como una onda que emerge después de la producción de citocinas. Las células NK controlan la replicación viral y la diseminación de la infección mientras se desarrollan los linfocitos citolíticos T (curva roja). La concentración de virus (la titulación del virus) lo indica la curva descrita por el sombreado amarillo.

3-18 Dos subpoblaciones de células NK se distribuyen de forma diferencial en la sangre y los tejidos

En personas sanas, las células NK abundan en la sangre, donde representan entre 5% y 25% de los linfocitos, dependiendo del individuo. También están presentes en la mayoría, si no es que en todos los demás tejidos. Las células NK se han dividido en dos subpoblaciones con base en la abundancia de la glucoproteína CD56 en la superficie celular y su potencial citotóxico. Las células NK $CD56^{dim}$, que abarcan más del 90% de las células NK en la sangre, tienen menos moléculas CD56 que las células $CD56^{brigth}$, pero tienen una mayor capacidad para eliminar células. En tejidos distintos a la sangre, los tamaños relativos de las dos subpoblaciones de células NK se revierten. Aquí, las células $CD56^{brigth}$ predominan según se ejemplifica en los pulmones, donde más de 80% de las células NK son del tipo $CD56^{brigth}$. Se ha debatido mucho si las células NK $CD56^{dim}$ y $CD56^{brigth}$ representan diferentes tipos de células NK efectoras o diferentes etapas en el desarrollo de las células NK. A la fecha, la evidencia favorece a esta última teoría. Las etapas tempranas del desarrollo de las células NK tienen lugar en la médula ósea, pero las etapas posteriores parecen tener lugar en los órganos linfoides secundarios y otros tejidos.

Con relación al desarrollo, una población especializada de células NK que contribuye a la reproducción humana es informativa. En el útero, las células NK conocidas como **células NK uterinas** (**uNK**) son el leucocito más abundante. Sus cifras fluctúan con el ciclo menstrual y son esenciales para formar la placenta, lo que ocurre en una etapa temprana del embarazo. La función de las células NK uterinas no es destruir células y desarrollar inflamación, sino cooperar con las células trofoblásticas fetales para hacer más grandes los vasos sanguíneos maternos, de modo que tengan la capacidad de soportar la placenta, y por tanto al feto en crecimiento, con suficiente oxígeno y nutrientes a lo largo de los nueve meses del embarazo. Casi todas las células NK uterinas son del tipo $CD56^{brigth}$, malas para eliminar células pero buenas para secretar factores y citocinas no inflamatorias. Estas propiedades dependen del ambiente único del útero y cambian si se eliminan las células NK uterinas de ese ambiente.

Estas observaciones presentan la posibilidad de que las células NK en general se adapten a los tejidos en los que residen. Al igual que las células

B y las células T, las células NK circulan en la sangre, entran a los tejidos y están presentes en los vasos linfáticos que permiten a los linfocitos viajar de los órganos y tejidos linfoides secundarios a la sangre. Aunque la recirculación de las células NK no se ha estudiado con tanto detalle como las células B y las células T, el cuerpo creciente de evidencia es consistente con que las vías son similares (figura 3-37).

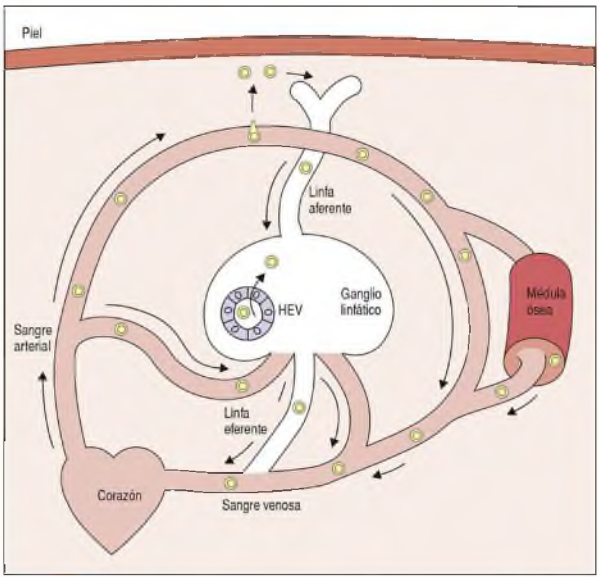


Figura 3-37 Las células NK circulan entre la sangre y los tejidos. Las células NK se originan y desarrollan en la médula ósea, la cual abandonan para circular en la sangre. Pueden entrar a tejidos linfoides secundarios en vénulas endoteliales altas y regresan a la sangre por la linfa. Las células NK también pueden dejar la sangre para entrar a otros tejidos, como la piel, y regresan a la circulación mediante la linfa que drena. Al entrar a los tejidos linfoides y de otros tipos, las células NK pueden diferenciarse aún más en varios tipos de células efectoras. Por ejemplo, algunas se especializan en secretar citocinas, en tanto que otras se enfocan en destruir a las células infectadas o dañadas.

Una ironía de la inmunología es que el orden en que los tres tipos principales de linfocitos se han estudiado es a la inversa de la manera en que contribuyen a la respuesta inmunitaria, y a la inversa de su probable evolución. Se cree que los linfocitos que han evolucionado más recientemente son las células B y ellos y sus anticuerpos se estudiaron por más de medio siglo antes que las células **T** se sometieran a escrutinio en la década de 1960. Aunque se estudiaron morfológicamente mucho antes por los patólogos, las células NK fueron "redescubiertas" por los inmunólogos oncólogos en la década de 1970 y la conciencia de su función en la inmunidad innata a la infección comenzó apenas en la década de 1990. Por este motivo, el conocimiento de la biología de las células NK es menos avanzado que el de las células B y **T**, a pesar de que las células NK probablemente fueran las primeras en evolucionar.

3-19 La citotoxicidad de las células NK se activa en sitios de infección viral

En ausencia de una infección, más de 100 millones de células NK circulan a gran velocidad por el cuerpo humano, completamente cargadas con moléculas citotóxicas o gránulos líticos cuya única función es destruir células humanas. Esta peligrosa situación requiere de una regulación estricta de la activación y la implementación de la citotoxicidad de las células NK. Varias características de seguridad han evolucionado para evitar que las células NK ataquen a las células sanas al tiempo que preservan la eliminación eficaz de las células infectadas. La primera característica es que las células NK son incapaces de descargar sus armas a distancia, pues necesitan estar en contacto estrecho con la célula blanco. Esto también limita la eliminación a una célula blanco a la vez. La segunda característica es que la decisión de destruir o no destruir se toma por la suma de interacciones entre muchos tipos diferentes de receptores de células NK y sus ligandos análogos en la célula blanco, sin una sola interacción receptor-ligando que domine la decisión. La tercera característica es que el estado inicial para la interacción de una célula NK con una célula blanco es uno de inhibición activa con base en los receptores inhibitorios. La interacción inhibitoria debe superarse primero al activar receptores antes de que pueda llevarse a cabo la eliminación.

Dentro de un tejido infectado por virus, IFN-α e IFN-β son las primeras citocinas a las que las células NK residentes quedan expuestas. Su efecto es, primero, inducir mitosis y proliferación de las células NK, y segundo, inducir diferenciación de las células NK en las células efectoras citotóxicas que destruyen a las células infectadas por virus (figura 3-38). En el tejido infectado, una célula NK establece el contacto inicial temporal con cualquier célula tisular que encuentra. Si la célula está sana, la célula NK sigue avanzando; sin embargo, si la célula está infectada, entonces ocurre una adhesión más firme que involucra a las moléculas de adhesión CR3 y LFA-1 de forma similar a lo que se aprecia para la extravasación de neutrófilos (véase la sección 3-8). Las series de interacción de receptores y ligandos se concentran en regiones localizadas en las superficies de las dos células, donde juntas forman una sinapsis inmunológica que ayuda a mantener a las células unidas, y mediante la cual pueden intercambiarse información y material. Esta sinapsis se conoce como **sinapsis de células NK.** Muchas de las interacciones de los linfocitos entre sí y con otros tipos

celulares implican sinapsis similares. Se convocan diversos receptores de activación e inhibición a la sinapsis de la célula NK, donde pueden conectar sus ligandos si están presentes en la célula blanco prospectiva. Las señales de inhibición y activación de las diversas interacciones ligando-receptor están integradas por la célula NK. Si predominan señales inhibitoras, la célula blanco se libera sin daño; si predominan señales de activación, el siguiente paso es la ejecución.

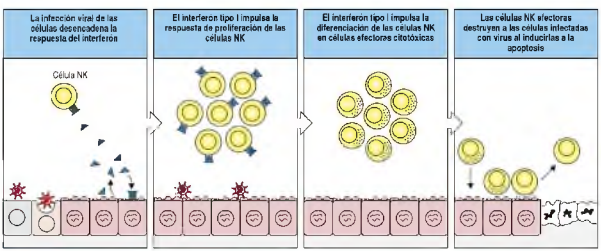


Figura 3-38 La activación por interferón tipo I induce la proliferación de células NK y su diferenciación en células citotóxicas. El ejemplo que aquí se muestra es de un epitelio infectado por virus. Las células epiteliales infectadas responden al secretar interferón tipo I, que se une a los receptores en las células epiteliales, lo que induce una respuesta de interferón, y también a los receptores en las células NK. Esta interacción activa las células NK, lo que hace que proliferen y se diferencien en potentes células efectoras citotóxicas. Las células NK efectoras destruyen a las células epiteliales infectadas por virus al inducirlas a sufrir apoptosis. Al eliminar a las células infectadas, las células NK interrumpen la replicación del virus, lo que inhibe la diseminación de la infección.

Una vez comprometida a eliminar a la célula blanco, la célula NK fortalece las interacciones adhesivas en la sinapsis y pasa por una reorganización intracelular que facilita un suministro rápido, preciso y limpio de su carga tóxica. Esto implica la reorganización de la red intracelular de microfilamentos de actina que alinean el centro de organización de microtúbulos y el aparato de Golgi hacia la sinapsis. Los gránulos líticos unidos a la membrana se transportan a lo largo de los trayectos del microtúbulo hacia la sinapsis donde, al fusionarse con la membrana plasmática de la célula NK, los contenidos del gránulo se expulsan hacia la superficie externa de la célula blanco.

Las diversas enzimas, proteínas y proteoglucanos presentes en los gránulos alteran la membrana plasmática y mediante el ataque proteolítico selectivo en la célula blanco la inducen a cometer suicidio mediante un proceso conocido como **muerte celular programada** o **apoptosis.** Después de que la célula NK se ha desprendido de su blanco, el DNA de las células blanco comienza a fragmentarse por las propias nucleasas de su célula. A la larga, el núcleo se altera y hay pérdida de la integridad de la membrana y de la morfología celular normal (véase la figura 3-38). La célula se encoge por la formación de vesículas rodeadas por membrana y continúa la degradación de los contenidos celulares hasta quedar en casi nada. Los restos de la célula apoptósica son eliminados por el macrófago.

Las células NK expresan tres de los 10 receptores tipo Toll. Estos comprenden TLR3, que reconoce el RNA viral bicatenario, y TLR7 y TLR8, que reconoce el RNA monocatenario. TLR3 y TLR8 son expresados sólo por las células NK y se dedican a la respuesta de las células NK a la infección. Al ser convocadas al sitio de infección, las células NK que expresan estos receptores tipo Toll pueden reconocer sus ligandos y después ser activados por la señalización proveniente de TLR3, TLR7 y TLR8. Los receptores que detectan ácido nucleico TLR7, TLR8 y TLR9 señalan a través de una vía única dependiente de MyD88 que conduce a la activación del factor de transcripción IRF7 y a la producción de IFN-α e IFN-β (figura 3-39, recuadros izquierdos). TRL3 es el único receptor Toll que no señala usando la molécula adaptadora MyD88, sino que en su lugar utiliza sólo otra vía de señalización que conduce a la activación del factor de transcripción IRF3 y a la producción de IFN-β (figura 3-38, recuadros derechos).

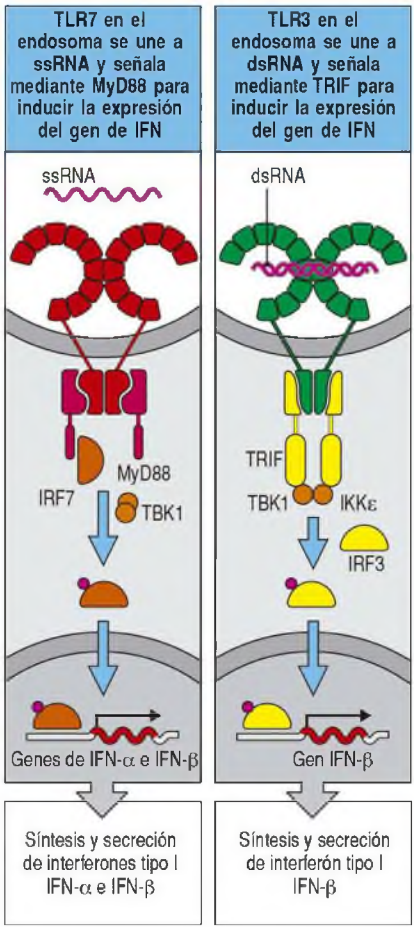

TLR7 en el endosoma se une a ssRNA y señala mediante MyD88 para inducir la expresión del gen de IFN
TLR3 en el endosoma se une a dsRNA y señala mediante TRIF para inducir la expresión del gen de IFN
ssRNA
dsRNA
MyD88
IRF7
TBK1
TRIF
TBK1
IKKε
IRF3
Genes de IFN-α e IFN-β
Gen IFN-β
Síntesis y secreción de interferones tipo I IFN-α e IFN-β
Síntesis y secreción de interferón tipo I IFN-β

Figura 3-39 Dos vías de reconocimiento de los patógenos y señalización intracelular que dan una respuesta de interferón. Recuadro izquierdo: TLR7 detecta RNA monocatenario (ssRNA) y señala mediante MyD88 para fosforilar y activar IRF7. Esto conduce a la producción de interferón-α (IFN-α) e IFN-β. Recuadro derecho: TLR3 detecta RNA viral bicatenario (dsRNA) y señala mediante TRIF, que está estructuralmente relacionado con MyD88. TRIF activa las cinasas serina-treonina IκKε (IKKε) y TBK1, que conduce a la activación de IRF3. Esta vía conduce a la producción de IFN-β pero no de IFN-α.

Esta vía utiliza una molécula adaptadora llamada activador relacionado con el receptor Toll de interferón (TRIF). Los receptores tipo Toll se dividen en tres grupos de acuerdo con las moléculas adaptadoras que usan sus vías de señalización. TLR3 sólo usa TRIF, TLR4 puede usar MyD88 o TRIF, y los otros ocho receptores sólo usan MyD88. En resumen, la participación y señalización del receptor tipo Toll tienen el efecto de activar la síntesis y secreción de interferón tipo I en el sitio de la infección. A su vez, esto aumenta la activación de la citotoxicidad de las células NK (véase la figura 3-38).

3-20 Las células NK y los macrófagos se activan entre sí en los sitios de infección

De las citocinas inflamatorias secretadas por los macrófagos activados en un tejido infectado, IL-12 dirige la activación y convocatoria de las células NK; antes se le denominaba factor estimulante de la célula NK. Las células NK que residen en el tejido infectado que no fueron activadas por el interferón tipo I son potencialmente las primeras en ser activadas por IL-12, seguidas por las células NK que entran en la sangre bajo la influencia de las citocinas inflamatorias. La activación por IL-12 es más eficaz cuando una célula NK y un macrófago activado entran en contacto una con el otro directamente mediante una sinapsis de células NK similares a lo ya descrito antes (véase la sección 3-19). El estrecho contacto entre las dos células permite que el macrófago suministre la IL-12 directamente a la superficie de las células NK (figura 3-40).

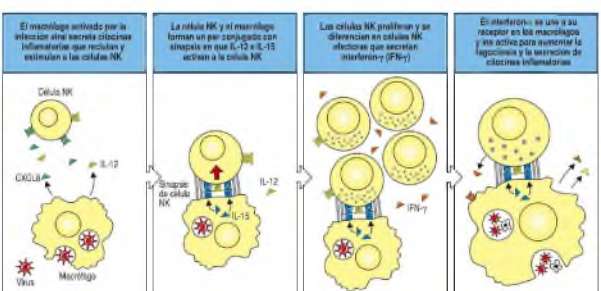


Figura 3-40 Interacción entre un macrófago y una célula NK que induce la proliferación de células NK y diferenciación en células efectoras que secretan interferón γ (IFN-γ), que activa aún más el macrófago. Los macrófagos activados en el sitio de infección viral secretan citocinas inflamatorias. Las quimiocinas CXCL8 e IL-12 son importantes para las células NK. Al unirse a su receptor en las células NK, CXCL8 convoca a células NK de la sangre hacia el tejido infectado (primer recuadro). Una célula NK y un macrófago forman un par conjugado en que IL-12 secretada por el macrófago se une a su receptor en la célula NK (segundo recuadro). Esto activa a la célula NK, lo que induce su proliferación y diferenciación en células efectoras que secretan IFN-γ (tercer recuadro). La unión de IFN-γ a su receptor en el macrófago induce una mayor activación del macrófago. Esto se manifiesta en una mejor fagocitosis de las partículas virales y las células infectadas por virus que han sido destruidas por las células NK, y una mayor secreción de las citocinas inflamatorias (cuarto recuadro).

Las células NK tienen un receptor de superficie para IL-12 que consiste de dos polipéptidos llamados IL-12Rβ1 e IL12Rβ2. En ausencia de IL-12, los dos polipéptidos no pueden interactuar entre sí, pero en presencia de IL-12 se juntan debido a que IL-12 tiene un sitio de unión distinto para cada polipéptido del receptor. La yuxtaposición resultante de los polipéptidos del receptor genera señales intracelulares que conducen a la activación de las células NK. IL-15 es otra citocina elaborada por macrófagos que es fundamental para la activación, proliferación y supervivencia de las células NK. Su efecto es particularmente dependiente del contacto entre la célula NK y el macrófago, ya que IL-15 no se secreta hacia el espacio extracelular, sino que se retiene en la superficie del macrófago por un receptor IL-15 en el macrófago y después se une por un receptor IL-15 diferente a la célula NK. La estimulación por IL-12 no favorece la diferenciación de las células NK en células efectoras citotóxicas y favorece su diferenciación en células NK efectoras, que producen citocinas que actúan en el macrófago y otras células en el tejido infectado para producir un estado aumentado de inflamación (véase la figura 3-40).

La citocina clave secretada por las células NK es una potente citocina inflamatoria llamada **interferón-γ** (**IFN-γ**). También conocido como **interferón tipo II,** IFN-γ es estructural y funcionalmente diferente de los interferones tipo I. A diferencia de la diversidad de los interferones tipo I, sólo hay una forma de IFN-γ. En la respuesta inmunitaria innata, las células NK son la principal fuente de INF-γ. En el tejido infectado, los blancos principales para IFN-γ son los macrófagos, tanto aquellos residentes al inicio de la infección, como los que se derivan de monocitos convocados de la sangre durante el curso de la infección. La interacción de IFN-γ con el receptor de IFN-γ en un macrófago genera señales que activan aún más al macrófago de modo que se vuelva más eficaz para la fagocitosis y destrucción de los patógenos, así como en citocinas inflamatorias secretoras (véase la figura 3-40). La secreción de IL-12 por los macrófagos para activar a las células NK y la secreción de IFN-γ por las células NK para activar macrófagos, crea un asa de retroalimentación positiva que aumenta la fuerza de la respuesta inmunitaria innata y la probabilidad de que la infección viral se dé por terminada sin requerir una respuesta inmunitaria adaptativa.

3-21 Las interacciones entre las células dendríticas y las células NK influyen sobre la respuesta inmunitaria

Las células dendríticas mieloides, a las que llamaremos durante todo el libro simplemente como **células dendríticas,** están relacionadas a nivel del desarrollo con los macrófagos y, de forma similar, se encuentran como células residentes en todos los tejidos del cuerpo (véase la sección 1-7). Sin embargo, los macrófagos son células efectoras que eliminan a los patógenos y causan inflamación, en tanto que las células dendríticas son centinelas que analizan el ambiente para detectar infecciones y después usar esta información para estimular las respuestas de los linfocitos contra el patógeno. En la inmunidad innata, las células dendríticas interactúan con las células NK, en tanto que en la inmunidad adaptativa dirigen su atención a las células T.

Las células dendríticas captan patógenos y sus productos del ambiente y pueden infectarse con virus y otros patógenos intracelulares. Estos eventos inducen cambios en las proteínas de superficie de las células dendríticas, que son vigiladas por diversos receptores de superficie celular en las superficies de las células NK. Cuando uno o más receptores de las células NK desarrollan cambios inducidos por el patógeno en la superficie de la célula dendrítica, las dos células forman una fuerte interacción con la sinapsis entre ellas. Las señales inducidas en la célula dendrítica conducen a la expresión de IL-15, que induce a las células NK a proliferar, diferenciarse y sobrevivir.

En experimentos de laboratorio, el efecto de las células NK sobre las células dendríticas varía con el trastorno. Cuando las células NK son más numerosas que las células dendríticas, las células NK se vuelven citotóxicas y destruyen a las células dendríticas. En contraste, cuando las células dendríticas son más numerosas que las células NK, las células NK secretan citocinas que inducen a las células dendríticas a diferenciarse en una forma que deje el tejido infectado y migre en la linfa al tejido linfoide secundario. La migración de células dendríticas del tejido infectado al tejido linfoide es el evento que inicia la respuesta de inmunidad adaptativa. Esto ocurre cuando la inmunidad innata es insuficiente para dar fin a la infección, un estado para el cual muy pocas células NK podrían ser un síntoma. En contraste, la presencia importante de células NK que evita la diferenciación y migración de las células dendríticas podría representar la situación cuando la inmunidad innata por sí sola es capaz de detener la

infección, sin necesidad de una respuesta inmunitaria adaptativa (figura 3-41).

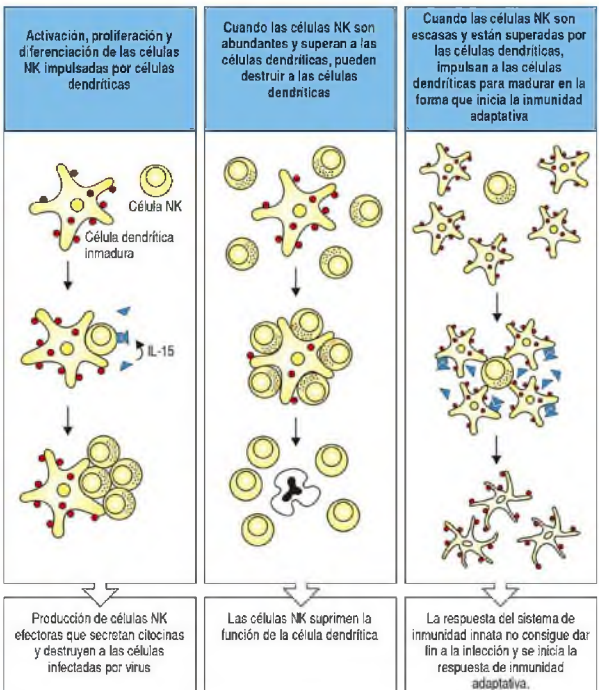


Figura 3-41 Interacciones de las células NK con las células dendríticas. La interacción de las células NK con las células dendríticas puede tener varios resultados. En un tejido infectado con virus, una célula dendrítica inmadura que expresa antígenos virales puede activar a las células NK e impulsar su diferenciación en células efectoras (recuadros izquierdos). Cuando las células NK citotóxicas activadas son abundantes y la inmunidad innata supera a la infección, las células NK destruyen a las células dendríticas y previenen la activación de la inmunidad adaptativa (recuadros centrales). Cuando las células NK son escasas y la inmunidad innata no puede controlar la infección, las células NK inducen a las células dendríticas a diferenciarse en la forma que viajan al tejido linfoide secundario para iniciar la respuesta de inmunidad adaptativa (recuadros derechos).

Resumen del capítulo 3

Los macrófagos residentes en un tejido infectado son responsables de orquestar la respuesta innata inducida a la infección. Expresan una variedad de receptores de superficie celular, endosómicos y citoplásmicos que reconocen las propiedades químicas distintivas de los azúcares, grasas, proteínas y ácidos nucleicos de los patógenos. Después de que se ha detectado una infección, los macrófagos secretan citocinas y quimiocinas inflamatorias que alteran la permeabilidad de los vasos sanguíneos locales y convocan de forma activa neutrófilos, monocitos y células NK hacia el tejido infectado de la circulación sanguínea. Esta actividad crea un estado localizado de inflamación con calor, dolor, enrojecimiento e hinchazón. Las citocinas inflamatorias también inducen la respuesta de fase aguda, que cambia los patrones de la síntesis de proteína en el hígado, la fuente de muchas proteínas plasmáticas. El efecto general es aumentar la producción de proteínas que contribuyen a la inmunidad innata a expensas de otras proteínas. Una de estas proteínas cuya concentración aumenta de forma marcada es la proteína C reactiva, que reconoce a los patógenos e inicia la fijación del complemento por la vía clásica. En las infecciones extracelulares, el poderoso neutrófilo, aunque de vida breve, es la principal célula efectora que destruye a los patógenos. Los macrófagos residentes también enfrentan el reto de eliminar los numerosos neutrófilos que mueren en los sitios de infección.

Casi todos los tipos celulares responden a las infecciones virales al secretar interferones tipo I. Esta respuesta celular general se ve complementada por la célula dendrítica plasmacitoide, que está dedicada a elaborar grandes cantidades de estas citocinas. Los interferones tipo I activan las células NK para eliminar a las células infectadas por virus, con lo que previenen la replicación viral y diseminan la infección. La eliminación implica la formación de una sinapsis entre las células NK y las células blanco infectadas por virus; esta sinapsis es el conducto a través del cual se moléculas citotóxicas con precisión. Las células NK forman sinapsis similares con los macrófagos residentes que resultan en su activación mutua y la secreción de interferón-γ por las células NK. La mayoría de las infecciones que convocan una respuesta inmunitaria innata inducida son eliminadas por sus poderosos mecanismos de defensa. La minoría de las infecciones que no se resuelven en esta etapa pone en marcha la respuesta inmunitaria adaptativa. Las interacciones entre la célula NK y la célula dendrítica están implicadas en la toma de esta decisión.

Preguntas

3-1 ¿Cuál de los siguientes participa en una respuesta inmunitaria innata inmediata más que inducida a la infección en un hospedador humano? (Elija todas las que aplican.)

a. Receptores fagocíticos
b. Microorganismos comensales
c. Dectina 1
d. Vía alternativa de activación del complemento
e. MyD88
f. CXCL8
g. Defensinas
h. NOD1 y NOD2
i. Vía de lectina de activación del complemento

3-2 Las citocinas inflamatorias _____.

a. Son estimuladas a través de receptores fagocíticos y no receptores tipo Toll
b. Facilitan la migración de neutrófilos de la sangre a los tejidos infectados
c. Son producidas sólo por las células fagocíticas
d. Median la disociación directa de IκB desde NFκB
e. Actúan como opsoninas

3-3 Forme parejas con el receptor en la columna A y su ligando en la columna B

Columna A	**Columna B**
a. NOD2	1. Carbohidrato
b. TLR4	2. Cipéptido de muramilo
c. dectina-1	3. Ácido diaminopimélico de γ-glutamilo
d. CR3/CR4	4. Ácido teicoico
e. NOD1	5. Lipopolisacárido (LPS)

f. SR-A	6. Hemaglutinina filamentosa
g. TLR9	7. Forma de nucleótido no metilado rico en CpG

3-4 ¿Cuál de las siguientes parejas no está bien formada?

a. Catalasa: producción de peróxido de hidrógeno
b. Proteína que aumenta la permeabilidad bactericida: se une a LPS y elimina bacterias gramnegativas
c. Elastasa: degradación de la membrana basal
d. NADPH oxidasa: producción de radical superóxido
e. Gelatinasa: secuestro de hierro
f. Paracrina: actúa sobre las células vecinas

3-5 El asa de retroalimentación positiva establecida entre los macrófagos y las células dendríticas en el tejido infectado implica la secreción de _____ por el macrófago y _____ por la célula NK.

a. Interferones tipo I; receptores activantes
b. IL-15; IL-12
c. IL-12; IFN-γ
d. IFN-γ; gránulos citotóxicos
e. ICAM-1; LFA-1

3-6 Describa en orden cronológico los pasos implicados en la convocatoria de neutrófilos a los sitios de un tejido infectado durante la respuesta inmunitaria innata. Utilice los siguientes términos en su descripción: adhesión por rodamiento, unión estrecha, extravasación, migración, mediadores inflamatorios, integrinas, moléculas de adhesión, quimiocinas, selectinas, sialil-Lewis^{X}, y proteasas de membrana basal.

3-7

A. Usando la tabla que aparece más adelante, forme parejas entre los efectos locales y sistémicos en la columna A con la citocina apropiada en la columna B. Puede usarse más de una respuesta en la columna B.
B. (i) ¿Cuál de estas citocinas son producidas por los macrófagos? (ii) ¿Qué células producen a la(s) otra(s)?

Columna A	Columna B
a. Activación del endotelio de los vasos sanguíneos	1. IL-1
b. Fiebre	2. IL-6
c. Inducción de la síntesis de IL-6	3. CXCL8
d. Aumento de la permeabilidad vascular	4. IL-12
e. Destrucción localizada de tejido	5. TNF-α
f. Producción de proteínas de fase aguda por los hepatocitos	6. Interferones tipo I
g. Inducción de resistencia a la replicación viral	
h. Activación de las células NK	
i. Quimiotaxis de los leucocitos	
j. Activación de la unión por integrinas β2 (LFA-1, CR3)	
k. Choque séptico	
l. Movilización de metabolitos	

3-8 Los eventos tempranos de inflamación se caracterizan por todos los siguientes excepto _____.

a. Vasodilatación
b. Extravasación
c. Dolor
d. Apoptosis
e. Aumento de la permeabilidad vascular
f. Quimiotaxis

3-9 Identifique la pareja mal formada.

a. MyD88: proteína adaptadora
b. ICAM-1: LFA-1
c. Receptor de quimiocina: proteína G
d. CD14: LPS
e. Células NK: IFN-γ

f. Selectinas: ligandos de proteínas

3-10 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relacionadas con TLR4 es falsa? (Elija todas las que apliquen.)

a. TLR4 es un receptor tipo Toll expresado por macrófagos, pero no células NK
b. TLR4 es un ejemplo de un receptor fagocítico
c. TLR4 se relaciona con CD14, que actúa como un correceptor a TLR4
d. El ligando para TLR4 es el lipopolisacárido (LPS)
e. TLR4 se expresa como un homodímero en la superficie celular
f. El dominio extracelular de TLR4 se relaciona con MD2 soluble
g. TLR4 no contiene un dominio TIR citoplásmico

3-11 Describa las propiedades de las citocinas que ayudan a proteger al hospedador del daño tisular durante las respuestas inmunitarias a la infección.

3-12 Identifique dos formas en que IL-1β se regula de modo que minimice el potencial destructivo en el cuerpo humano.

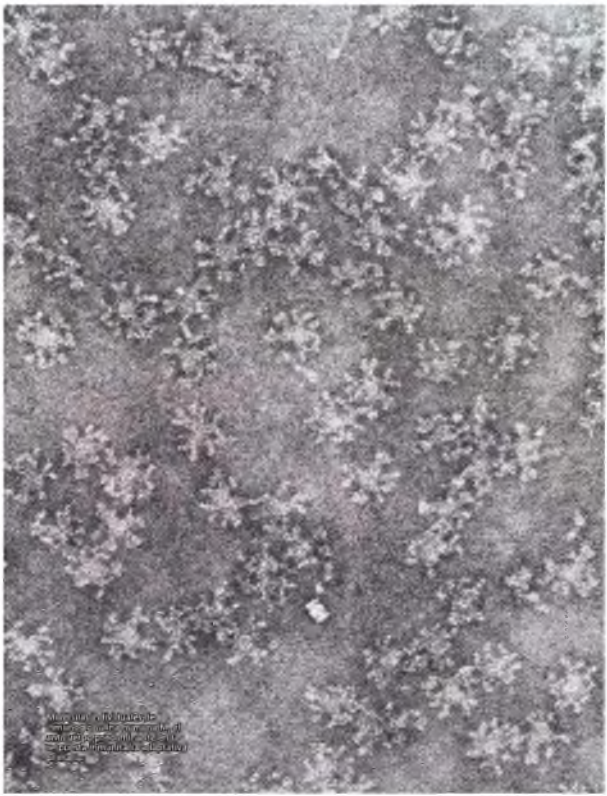
3-13 La distribución sistémica de TNF-α en la circulación sanguínea puede causar _____.

a. Estallido respiratorio
b. La respuesta de interferón
c. Activación de la vía de lectina del complemento
d. Hipertensión
e. Choque séptico

3-14 Javier Martínez, de dos años de edad, se presentó con exantema reticulariforme hiperpigmentado en el torso. También tenía antecedentes de infecciones bacterianas recurrentes, había presentado peso insuficiente para la edad desde el nacimiento, y presentaba brotes frecuentes de diarrea y vómito. Tenía una hermana de siete años de edad, sana, y su madre había sufrido un óbito fetal de un varón cuatro años antes. La temperatura de Javier es más elevada de lo normal y no suda. Una exploración más detallada revela alopecia difusa (adelgazamiento y caída del cabello) y protrusión frontal (frente que sobresale). Los dientes frontales de Javier, que acaban de brotarle, tenían forma cónica y presentaba arrugas y

oscurecimiento periorbital. Las pruebas en sangre revelaron un recuento leucocitario anormalmente elevado, concentraciones bajas de IgG e IgA y normales de IgM. La citometría de flujo mostró cifras bajas de células NK. La biopsia cutánea reveló inflamación granulomatosa difusa y fue positiva para *Mycobacterium avium*. Se inició tratamiento de combinación con antibióticos y se administró inmunoglobulina intravenosa (IVIG), a lo que Javier respondió favorablemente. Las pruebas moleculares confirmaron una inserción de citocina en el nucleótido 1167 en el exón 10 del gen IKKγ codificado del cromosoma X (también conocido como el modificador esencial NFκB, o NEMO), que causa una mutación por cambio de marco de lectura que afecta las interacciones proteína-proteína del dominio del dedo de zinc. Se confirmó que la madre de Javier es portadora heterocigota. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones describe mejor la consecuencia de esta mutación?

a. El estallido respiratorio se ve afectado en los fagocitos debido a una producción insuficiente de peróxido de hidrógeno
b. NFκB se retiene en el citosol de los macrófagos en un estado inactivo en un complejo con su IκB inhibidor-
c. Mayor susceptibilidad a la lisis de los eritrocitos mediante un ensamblaje no regulado de los complejos de ataque de membrana
d. Pérdida de la capacidad de los macrófagos para secretar criptidinas
e. Incapacidad de las células hospedadoras para sintetizar IFN-α



Capítulo 4

Estructura de los anticuerpos y generación de diversidad de linfocitos B

Los patógenos y sus productos pueden encontrarse dentro de las células infectadas o extracelularmente, en el líquido intercelular y la sangre. En una respuesta inmunitaria adaptativa, el cuerpo es depurado de patógenos extracelulares y sus toxinas por medio de **anticuerpos**, la forma secretoria del **receptor antigénico del linfocito B** para antígeno. Los anticuerpos son producidos por los linfocitos B efectores, o plasmocitos (células plasmáticas), del sistema inmunitario en respuesta a la infección. Circulan como un componente principal del plasma en la sangre y la linfa y siempre están presentes en las superficies mucosas. Los anticuerpos pueden reconocer todos los tipos de macromoléculas biológicas pero, en la práctica, proteínas y carbohidratos son los antígenos más comunes. La unión de anticuerpo a una bacteria o una partícula viral puede desactivar al patógeno y también hacerlo susceptible a la destrucción por parte de otros componentes del sistema inmunitario. Los anticuerpos son la mejor fuente de inmunidad protectora, y las vacunas más exitosas protegen al estimular la producción de anticuerpos de alta calidad.

Como se vio en el capítulo 1, los anticuerpos son proteínas muy variables. Se dice que una molécula de anticuerpo individual es **específica**; esto es, sólo puede unirse a un antígeno. El sistema inmunitario puede producir anticuerpos contra una gran cantidad de sustancias distintas, al mismo tiempo, con los muchos antígenos extraños distintos a los que es probable que una persona se exponga en el transcurso de su vida. Por tanto, de manera colectiva, los anticuerpos son diversos en sus especificidades de unión a antígeno; el número total de diferentes anticuerpos específicos que un individuo puede producir se conoce como **repertorio de anticuerpos** y podría ascender a 10^{16}. En la práctica, el número de linfocitos B limita el repertorio real a alrededor de 10^{9}.

Los receptores de antígeno de superficie celular de linfocitos B y los anticuerpos secretados se conocen de forma más general como **inmunoglobulinas.** Durante su desarrollo, un linfocito B individual se

especializa en producir inmunoglobulinas de una sola especificidad antigénica; así, los linfocitos B maduros producen en conjunto inmunoglobulinas de muchas especificidades distintas. Antes de haber encontrado un antígeno, el linfocito B maduro sólo expresa inmunoglobulina en una forma unida a membrana que sirve como receptor de antígeno de la célula. Cuando el antígeno se une a este receptor, el linfocito B es estimulado para proliferar y diferenciarse en (células plasmáticas) **plasmocitos**, que entonces secretan grandes cantidades de anticuerpos con la misma especificidad que la inmunoglobulina unida a membrana (figura 4-1). Este es un ejemplo del principio de selección clonal, en el que se basan las respuestas inmunitarias adaptativas (Sección 1-5). La producción de anticuerpo es la única función efectora de los linfocitos B del sistema inmunitario. La incapacidad de producir inmunoglobulinas, situación llamada **agammaglobulinemia**, hace a las personas con esta afección susceptibles a determinados tipos de infección.

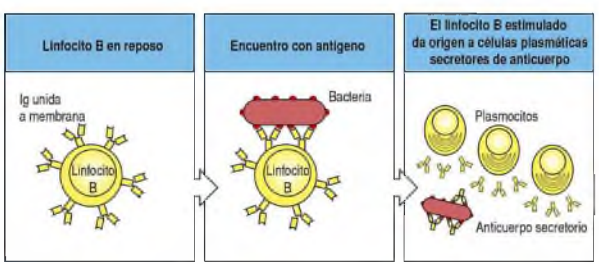


Figura 4-1. Las células plasmáticas secretan anticuerpos de la misma especificidad antigénica que el receptor de antígeno de su linfocito B precursor. Un linfocito B maduro expresa inmunoglobulina (Ig) de membrana de una sola especificidad antigénica. Cuando un antígeno extraño se une por primera vez a esta inmunoglobulina, el linfocito B es estimulado para proliferar. Su progenie se diferencia en células plasmáticas que secretan anticuerpo de la misma especificidad que la inmunoglobulina de membrana.

En la primera parte de este capítulo se describe la estructura general de las inmunoglobulinas, y en la segunda parte se considera el modo en que se genera la diversidad de inmunoglobulinas en los linfocitos B en desarrollo. Luego de que un linfocito B maduro ha encontrado su antígeno específico, ocurren cambios en las funciones efectoras de los anticuerpos que produce; tales cambios se consideran en la parte final del capítulo.

Base estructural de la diversidad de los anticuerpos

La función de una molécula de anticuerpo en la defensa del huésped es reconocer su antígeno correspondiente y unirse a él, para después dirigir el antígeno unido a otros componentes del sistema inmunitario. Éstos destruyen entonces el antígeno o lo expulsan del cuerpo. La unión a antígeno y la interacción con otras células y moléculas del sistema inmunitario son realizadas por diferentes partes de la molécula de anticuerpo. Una parte es muy variable en el sentido de que su secuencia de aminoácidos difiere mucho de un anticuerpo a otro. Esta parte variable contiene el sitio de unión a antígeno y confiere especificidad al anticuerpo. El resto de la molécula es mucho menos variable en su secuencia de aminoácidos. Esta parte constante del anticuerpo interactúa con otros componentes del sistema inmunitario.

Las inmunoglobulinas se agrupan en cinco clases o isotipos: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, que se distinguen por sus diferencias estructurales en la parte constante de la molécula. Las diferencias estructurales confieren funciones efectoras distintas en los isotipos, lo que significa que cada una puede interactuar con una diferente subserie de proteínas del sistema inmunitario. Primero se considerará la estructura general de las inmunoglobulinas y luego se verán más de cerca las características estructurales que confieren especificidad de antígeno. Se utilizará la IgG, el anticuerpo más abundante en sangre y linfa, para ilustrar las características estructurales comunes de las inmunoglobulinas.

4-1 Los anticuerpos constan de polipéptidos con regiones variables y constantes

Los anticuerpos son glucoproteínas construidas a partir de una unidad básica de cuatro cadenas polipeptídicas. Esta unidad consta de dos **cadenas pesadas (cadenas H)** idénticas y dos **cadenas ligeras (cadenas L)** idénticas, más pequeñas; todas se ensamblan en una estructura parecida a la letra Y (figura 4-2, recuadro superior). Una molécula de IgG tiene peso molecular aproximado de 150 kDa, al que cada cadena pesada contribuye con unos 50 kDa y cada cadena ligera con unos 25 kDa. Cada brazo de la Y está formado por una cadena ligera completa pareada con las partes aminoterminales de una cadena pesada, unidas de manera covalente por un enlace disulfuro. El cuerpo de la Y consta de las partes carboxilo terminal de las dos cadenas pesadas. Las dos cadenas pesadas también están unidas entre sí por enlaces disulfuro.

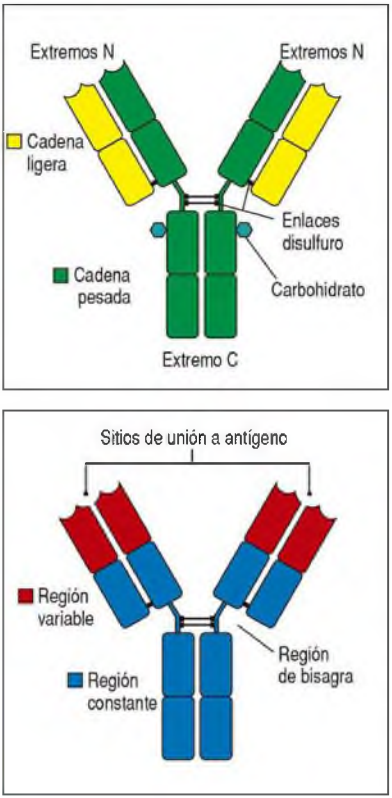


Figura 4-2. Molécula de inmunoglobulina G. Como se muestra en el recuadro superior, cada molécula de IgG está formada por dos cadenas pesadas idénticas (en verde) y dos cadenas ligeras idénticas (en amarillo). Hay moléculas de carbohidrato (en turquesa) unidas a las cadenas pesadas. En el recuadro inferior se muestra la ubicación de las regiones variable (V) y constante (C) en la molécula de IgG. Las regiones aminoterminal (en rojo) de las cadenas pesada y ligera varían

en secuencia de una molécula de IgG a otra; el resto de las regiones son constantes (en azul). Para simplificar la información, el carbohidrato se omite en este recuadro y en la mayoría de las figuras ulteriores. En la IgG una región de bisagra flexible se localiza entre los dos brazos y el cuerpo de la Y.

Las cadenas polipeptídicas de diferentes anticuerpos varían mucho en su secuencia de aminoácidos, y las diferencias de secuencia se concentran en la región aminoterminal de cada tipo de cadena; por ello se le conoce como **región variable** o **región V**. Esta variabilidad es la causa de la gran diversidad de especificidades de unión a antígeno entre anticuerpos. Formando el **sitio de unión a antígeno** se encuentra un par de regiones variables, una de una cadena pesada y una de una cadena ligera (figura 4-2, recuadro inferior). Cada molécula de anticuerpo con forma de Y tiene dos sitios idénticos de unión a antígeno, uno en el extremo de cada brazo. Las partes restantes de la cadena ligera y la cadena pesada tienen variación mucho más limitada en la secuencia de aminoácidos entre diferentes anticuerpos y, por tanto, se conocen como **regiones constantes** o **regiones C**.

En la IgG, una parte relativamente no estructurada en la mitad de la cadena pesada forma una región de bisagra flexible en la cual la molécula puede escindirse con proteasas para producir dos tipos de fragmentos de anticuerpos que tienen funciones complementarias (figura 4-3). Los fragmentos correspondientes a los brazos se llaman **Fab** (***F**ragment **a**ntigen **b**inding*, fragmento de unión a antígeno) porque se unen al antígeno. El fragmento correspondiente al cuerpo se llama **Fc** (***F**ragment **c**rystallizable*) porque se cristaliza con facilidad, media las funciones efectoras de la molécula del anticuerpo al unirse a las proteínas séricas y a los receptores de la superficie celular. Por tanto, el cuerpo de una molécula de anticuerpo completa a menudo se llama **región Fc** o **fragmento Fc**, y los brazos, Fab. La bisagra de la molécula de IgG permite que los dos Fab adopten muchas orientaciones distintas entre sí. Esta flexibilidad hace posible que antígenos situados a diferentes distancias en las superficies de los patógenos se unan con fuerza a ambos brazos Fab de una molécula de IgG (figura 4-4).

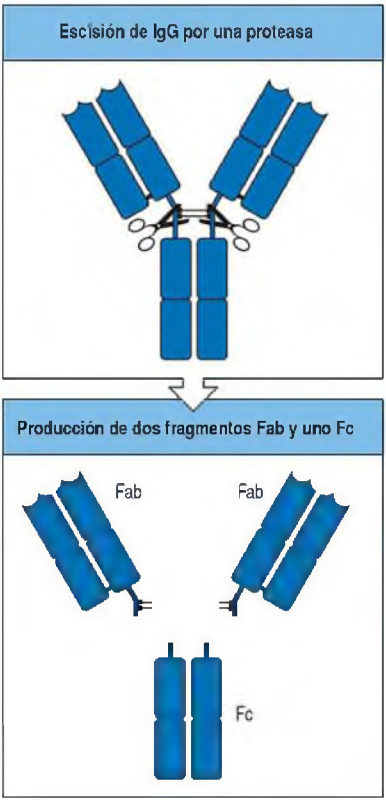


Figura 4-3. La molécula de inmunoglobulina con forma de Y puede disecarse con una proteasa. El tratamiento de IgG con la enzima papaína da por resultado la escisión proteolítica de la bisagra de cada cadena pesada, como lo ilustran las tijeras, y la reducción de los enlaces disulfuro que conectan las dos bisagras. De este modo, la molécula de IgG se diseca en tres partes: dos fragmentos Fab y un fragmento Fc. La reducción de los enlaces disulfuro no se debe a la actividad

de la papaína sino que es causada por cisteína libre en la mezcla de reacción, que es necesaria para estabilizar la enzima.

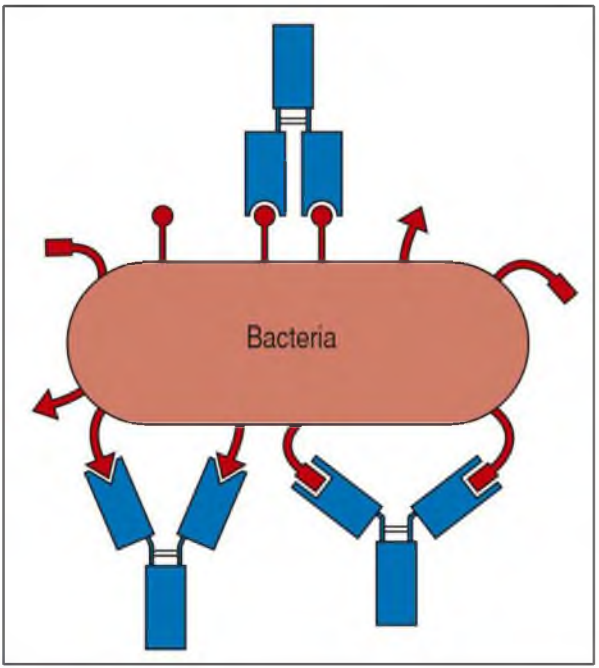


Figura 4-4. La bisagra flexible de la molécula de IgG le permite unirse con ambos brazos a muchas configuraciones distintas de antígenos en las superficies de los patógenos. Se muestra la unión de tres moléculas de IgG con ambos brazos a antígenos que se localizan a diferentes distancias en la superficie de una bacteria.

Diferencias en las regiones C de las cadenas pesadas definen cinco **isotipos** o **clases** principales de inmunoglobulina, que tienen diferentes

funciones en la respuesta inmunitaria. Son las **inmunoglobulinas** (Ig) G (IgG), M (IgM), D (IgD), A (IgA) y E (IgE) (figura 4-5). Sus cadenas pesadas se denotan por la letra griega minúscula correspondiente: γ (gamma), μ (mu), δ (delta), α (alfa) y ε (epsilón), respectivamente.

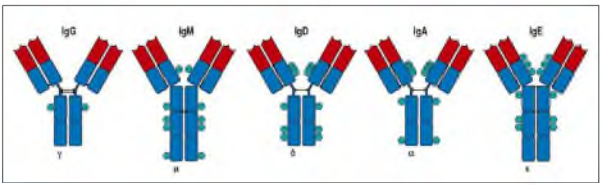


Figura 4-5. Estructuras de las clases de inmunoglobulina humana. Obsérvense en particular las diferencias de longitud de las regiones C de cadena pesada, las ubicaciones de los enlaces disulfuro que unen las cadenas, y la presencia de una región de bisagra en IgG, IgA e IgD, aunque no en IgM ni IgE. El isotipo de la cadena pesada en cada anticuerpo se indica mediante la letra griega. Los isotipos también difieren en la distribución de los grupos carbohidrato con enlace *N* (en turquesa). Todas estas inmunoglobulinas existen como monómeros en su forma unida a membrana. En su forma secretoria, soluble, IgD, IgE e IgG siempre son monómeros, IgA forma monómeros y dímeros, e IgM forma sólo pentámeros.

La cadena ligera sólo tiene dos isotipos o clases, que se denominan κ y λ. No se han observado diferencias funcionales entre anticuerpos con cadenas ligeras κ y con cadenas ligeras λ; las cadenas ligeras de ambos isotipos forman pares con todos los isotipos de cadenas pesadas. Sin embargo, cada anticuerpo contiene cadenas ligeras κ o λ, pero no ambas. La abundancia relativa de las cadenas ligeras κ y λ varía con la especie de animal. En los seres humanos, dos tercios de las moléculas de anticuerpo contienen cadenas κ y un tercio contienen cadenas λ.

4-2 Las cadenas de inmunoglobulina se pliegan en dominios proteínicos compactos y estables

Los anticuerpos actúan en ambientes extracelulares en presencia de infección; ahí pueden encontrar variaciones en pH, concentración salina, enzimas proteolíticas y otros factores potencialmente desestabilizadores. Sin embargo, su estructura les ayuda a soportar tales condiciones adversas. Las cadenas pesadas y ligeras constan cada una de una serie de motivos (secuencias) similares; un motivo individual tiene unos 100 a 110 aminoácidos y se pliega en un dominio proteínico compacto y excepcionalmente estable llamado **dominio de inmunoglobulina**. Cada cadena de inmunoglobulina está compuesta por una serie lineal de esos dominios.

La región V del extremo aminoterminal de cada cadena pesada o ligera está formada por un solo **dominio variable (dominio V)**: V_H en la cadena pesada y V_L en la ligera. Un dominio V_H y uno V_L juntos forman un sitio de unión a antígeno (figura 4-6). Los otros dominios tienen escasa o nula diversidad de secuencia dentro de una clase específica de anticuerpo y se denominan **dominios constantes (dominios C)**; éstos constituyen las regiones C. La región constante de una cadena ligera está formada por un solo dominio C_L, mientras que la región constante de una cadena pesada está formada por 3 o 4 dominios C, dependiendo del isotipo. Las cadenas pesadas γ de IgG , IgD e IgA tienen tres dominios: C_H1, C_H2 y C_H3. IgM e IgE también tienen un cuarto dominio C − C_H4 (véase la figura 4-5). En la molécula de IgG completa, el pareamiento de las cuatro cadenas polipeptídicas produce tres regiones globulares, correspondientes a los dos brazos Fab y el cuerpo Fc, respectivamente, cada una de las cuales está formada por cuatro dominios de inmunoglobulina (véase la figura 4-6).

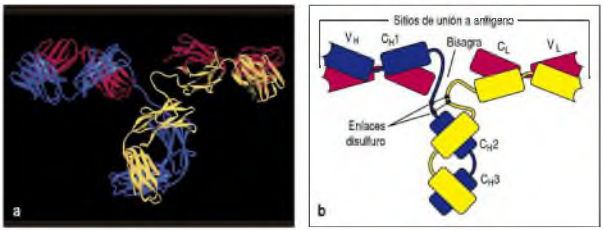


Figura 4-6. IgG se elabora a partir de doce dominios de inmunoglobulinas de forma similar. El diagrama en el recuadro se basa en estructuras cristalográficas tridimensionales. Las columnas de polipéptido de las cadenas pesadas (una cadena es amarilla y la otra púrpura) y las cadenas ligeras (ambas rojas) se muestran como listones. Cada fragmento Fab y Fc está elaborado de cuatro dominios de inmunoglobulina que producen una estructura globular de forma simular. En el recuadro B se muestra cómo los diferentes tipos de dominio están organizados y conectados dentro de la estructura tridimensional. Recuadro cortesía de L. Harris.

La estructura de un dominio de inmunoglobulina individual puede compararse con un sándwich redondeado en el que dos láminas β (las rebanadas de pan) son mantenidas juntas por fuertes interacciones hidrófobas entre sus cadenas laterales de aminoácido constituyentes (el relleno). La estructura es estabilizada por un enlace disulfuro entre las dos láminas β. Las cadenas adyacentes dentro de las láminas β están conectadas por asas de la cadena polipeptídica. Esta disposición de láminas β aporta el marco estructural estable de todos los dominios de inmunoglobulina, mientras que la secuencia de aminoácidos de las asas puede variar para conferir diferentes propiedades de unión al dominio. Las semejanzas y diferencias estructurales entre los dominios C y V se ilustran para la cadena ligera en la figura 4-7.

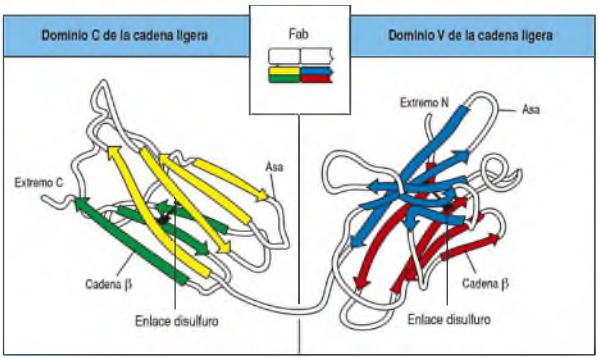


Figura 4-7. Estructura tridimensional de los dominios C y V de inmunoglobulina. Se muestra la estructura de una cadena ligera con su dominio C constituyente (recuadro izquierdo) y dominio C (recuadro derecho). El detalle ilustra la localización de esta cadena ligera en la parte Fab de la molécula de IgG. El plegamiento del polipéptido se representa como diagramas de listón donde las flechas de color corresponden a las partes de la cadena que forman las cadenas β de la lámina β. Las flechas se dirigen del extremo aminoterminal al extremo carboxilo terminal. Las cadenas adyacentes en cada lámina β tienen sentidos opuestos (son antiparalelas), como lo ilustran las flechas, y están conectadas por asas. El dominio C tiene cuatro cadenas β en la lámina β superior (en amarillo) y tres en la inferior (en verde). En un dominio V hay cinco cadenas en la lámina superior (en azul) y cuatro en la inferior (en rojo).

Aunque los dominios de inmunoglobulina se descubrieron por vez primera en anticuerpos, después se han hallado dominios muy similares –conocidos en general como **dominios tipo inmunoglobulina**– en muchas otras proteínas, sobre todo en proteínas de superficie celular y secretorias del sistema inmunitario. Tales proteínas forman en conjunto la **superfamilia de las inmunoglobulinas**.

4-3 Un dominio de unión a antígeno se forma a partir de las regiones hipervariables de un dominio V de cadena pesada y un dominio V de cadena ligera

La comparación de los dominios V de las cadenas pesadas y ligeras de diferentes moléculas de anticuerpo revela que las diferencias en secuencia de aminoácidos se concentran dentro de regiones específicas llamadas **regiones hipervariables (HV)**, que están flanqueadas por **regiones marco** mucho menos variables, como se ilustra para la cadena ligera en la figura 4-8 (recuadro superior). En cada dominio V hay tres regiones hipervariables. Cuando se mapean en la estructura plegada de un dominio V, las regiones hipervariables se localizan en tres de las asas que se exponen en el extremo del dominio más alejado de la región constante. Las regiones marco corresponden a las cadenas β y las asas restantes. Esta relación se ilustra para el dominio V de la cadena ligera en la figura 4-8 (recuadro central). Así, la estructura del dominio de inmunoglobulina hace posible la variabilidad localizada dentro de un marco estructuralmente constante.

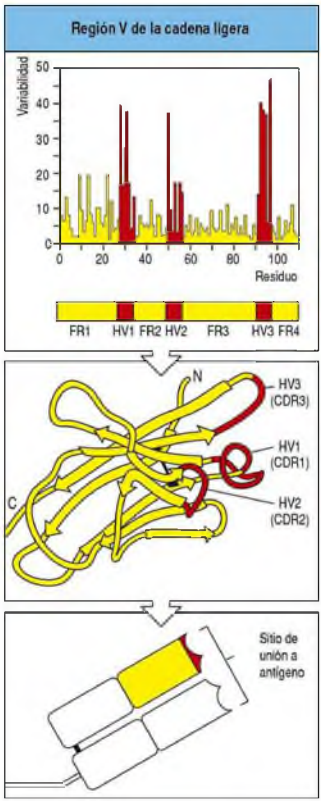


Figura 4-8. Las regiones hipervariables de los dominios V de anticuerpo yacen en asas bien definidas en un extremo de la estructura del dominio. El recuadro superior muestra la gráfica de variabilidad para las 110 posiciones dentro de la secuencia de aminoácidos de un dominio V de la cadena ligera. Se obtiene por comparación de muchas secuencias de cadena ligera. La variabilidad es el cociente del número de aminoácidos distintos hallados en una posición entre la frecuencia del

aminoácido más común en esa posición. El valor máximo posible para la variabilidad es 400, que es el cuadrado de 20, el número de aminoácidos distintos presentes en los anticuerpos. El valor mínimo es 1. Es posible distinguir tres regiones hipervariables (HV1, HV2 y HV3) (en rojo) flanqueadas por cuatro regiones marco (FR1, FR2, FR3 y FR4) (en amarillo). El recuadro central ilustra la correspondencia de las regiones hipervariables con las tres asas en el extremo del dominio V más alejado de la región C. La ubicación de las regiones hipervariables en el dominio V de la cadena pesada es similar (no se muestra). Las asas hipervariables aportan gran parte de la especificidad de antígeno del sitio de unión a antígeno localizado en la punta de cada brazo de la molécula de anticuerpo. Las regiones hipervariables también se conocen como regiones determinantes de la complementariedad: CDR1, CDR2 y CDR3. El recuadro inferior muestra la localización de la región V de la cadena ligera en la parte Fab de la molécula de IgG.

El pareamiento de una cadena pesada y una ligera en una molécula de anticuerpo reúne las asas hipervariables de cada dominio V para crear una superficie hipervariable compuesta, la cual forma el sitio de unión a antígeno en la punta de cada brazo Fab (figura 4-8, recuadro inferior). Las diferencias en las asas entre diferentes anticuerpos crean tanto la especificidad de sitios de unión a antígeno como su diversidad. Las asas hipervariables también se denominan **regiones determinantes de complementariedad (CDR1, CDR2** y **CDR 3)** porque proporcionan una superficie de unión que es complementaria a la del antígeno.

4-4 Los sitios de unión a antígeno varían en forma y propiedades físicas

La función de los anticuerpos es unirse a los antígenos de los microorganismos y facilitar su destrucción y expulsión del cuerpo (véase la sección 1-10). Los anticuerpos más eficaces contra la infección suelen ser aquellos que se unen a las moléculas expuestas y accesibles de la superficie de un microorganismo. La fraccion o parte de la molécula a la cual se une un anticuerpo se llama **determinante antigénico** o **epítopo**. En la naturaleza, estas estructuras suelen ser carbohidratos o proteínas, porque las moléculas de superficie de los patógenos por lo general son glucoproteínas, polisacáridos, glucolípidos y peptidoglucanos. Macromoléculas complejas como éstas suelen contener varios epítopos distintos, cada uno de los cuales puede unirse a un anticuerpo distinto. Los epítopos individuales de manera característica se componen de un grupo de aminoácidos o una pequeña parte de una cadena de polisacárido. Cualquier antígeno que contenga más de un epítopo, o más de una copia del mismo epítopo, se conoce como antígeno **multivalente** (figura 4-9).

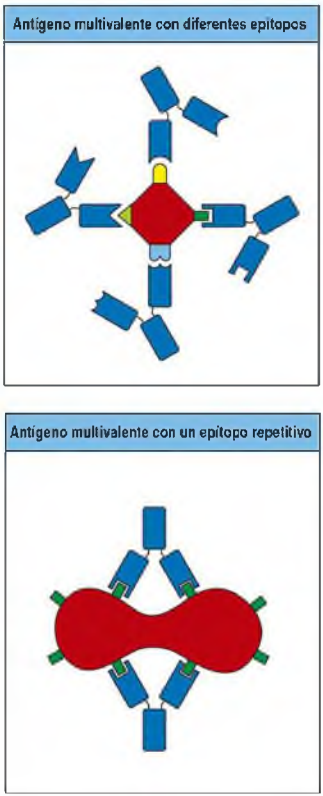


Figura 4-9. Dos tipos de antígeno multivalente. Muchos antígenos proteínicos solubles tienen varios epítopos distintos, pero cada uno está representado sólo una vez en la superficie de la proteína. Esta situación se ilustra en el recuadro superior, donde cuatro moléculas de IgG con diferentes especificidades se unen todas al antígeno proteínico por medio de un solo brazo Fab. En las superficies del patógeno hay numerosas copias del mismo epítopo, como se ilustra para el virus

de la polio en la figura 4-9. Esta situación, que se representa en el recuadro inferior, permite que muchas moléculas de IgG con idéntica especificidad antigénica se unan al antígeno multivalente con ambos brazos Fab.

El sitio de unión a antígeno de las inmunoglobulinas es una estructura versátil que puede acomodar a los epítopos con un rango de diferentes estructuras como se ilustra en la figura 4-10. Un anticuerpo que une a un epítopo compacto pequeño, como el azúcar terminal en el extremo de una cadena de polisacáridos, tiene un bolsillo compacto entre las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera con el que atrapa a los azúcares (figura 4-10, primer recuadro). En contraste, un anticuerpo que se une a varios azúcares adyacentes en una cadena de polisacáridos usa un surco largo y poco profundo como su sitio de unión a antígeno (figura 4-10, segundo recuadro). Los anticuerpos que se unen a la superficie de una proteína globular hacen contacto a lo largo de un área extensa (alrededor de 700-900Å). Esto no se logra ni con un bolsillo ni con un surco, sino con una superficie de interacción que tenga la misma área que el epítopo (figura 4-10, tercer recuadro). En algunos casos el epítopo es en realidad un bolsillo o un surco en la proteína antigénica y el sitio de unión a antígeno del anticuerpo es una protrusión o espina que se proyecta y se ajusta al bolsillo o surco (figura 4-10, cuarto recuadro). En esta última situación, el antígeno parece estar uniéndose al anticuerpo. El sitio de unión al anticuerpo tiene seis regiones determinantes complementarias que varían en longitud, secuencia y propiedades químicas. El número de ellas que se utilizan para contactar a un antígeno determinado varía en tamaño, forma y propiedades químicas del antígeno.

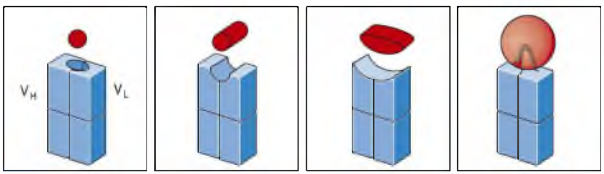


Figura 4-10. Los epítopos pueden unirse a bolsillos, surcos, superficies extendidas o perillas en sitios de unión a antígeno. Se muestran representaciones esquemáticas de anticuerpos (en azul) que se unen a cuatro tipos diferentes de epítopos (en rojo). El primer recuadro muestra un epítopo compacto que se une a un bolsillo en el sitio de unión a antígeno; en el segundo recuadro un epítopo

que consta de una parte relativamente desplegada de una cadena polipeptídica se une a un surco somero; el tercer recuadro muestra un epítopo con una superficie extendida que se une a una superficie de tamaño similar pero complementaria en el anticuerpo; en el cuarto recuadro el epítopo es un bolsillo en el cual se introduce el sitio de unión a antígeno. Sólo se muestra un brazo Fab de cada anticuerpo.

Los epítopos de los antígenos de proteínas se clasifican en dos amplios grupos (figura 4-11). Los epítopos compuestos de varios aminoácidos sucesivos en una secuencia de proteínas se denominan **epítopos lineales** (figura 4-11, recuadro izquierdo). Estos epítopos pueden formarse por asas accesibles de un antígeno proteínico. Los anticuerpos que reconocen los epítopos lineales de una proteína nativa a menudo se unen a péptidos sintéticos que contienen la secuencia de aminoácidos del epítopo. En contraste con los epítopos lineales se encuentran los **epítopos discontinuos** (figura 4-11, recuadro derecho). Éstos se forman por dos o más partes del antígeno proteínico que están separadas en la secuencia de aminoácidos, pero que se juntan en la proteína doblada. Debido a que los epítopos discontinuos dependen de una estructura tridimensional, los anticuerpos que reconocen a los epítopos discontinuos rara vez interactúan con los péptidos sintéticos que corresponden a las partes de las proteínas que forman el epítopo.

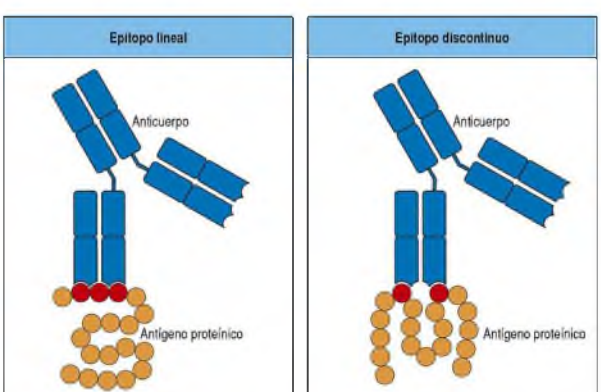


Figura 4-11. Epítopos lineales y discontinuos. Un epítopo lineal de un antígeno proteínico se forma a partir de aminoácidos contiguos. Un epítopo discontinuo se forma a partir de aminoácidos de diferentes partes del polipéptido que se colocan juntos cuando la cadena se pliega.

La unión de antígenos a anticuerpos se basa sólo en fuerzas no covalentes: fuerzas electrostáticas, enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals e interacciones hidrófobas. Los sitios de unión a antígeno de los anticuerpos suelen ser ricos en aminoácidos aromáticos, que pueden participar en muchas interacciones de van der Waals e hidrófobas. Cuanto mejor sea el ajuste general entre las superficies interactuantes de antígeno y anticuerpo, tanto más fuertes serán los enlaces formados por estas fuerzas de corto alcance. Así, varios diferentes anticuerpos pueden reconocer al mismo epítopo, pero las pequeñas diferencias en las formas y propiedades químicas de los sitios de unión dan a estos anticuerpos distintas fuerzas de enlace o **afinidades** para el epítopo. La unión debida a fuerzas de van der Waals e interacciones hidrófobas es complementada por la formación de interacciones electrostáticas (puentes salinos) y enlaces de hidrógeno entre grupos químicos específicos en el antígeno y aminoácidos particulares del anticuerpo.

En la respuesta inmunitaria, los anticuerpos eficaces son aquellos que se unen con fuerza a un antígeno y no lo liberan. Esta conducta contrasta con la propia de las enzimas, que se unen a un sustrato, cambian la estructura química de éste y luego lo liberan. Sin embargo, se usan los mismos 20 aminoácidos para formar enzimas y anticuerpos y, después de una búsqueda intensiva, se han descubierto algunos anticuerpos que catalizan reacciones químicas en que participa el antígeno al que se unen. En la actualidad se explora la aplicación de tales **anticuerpos catalíticos** en medicina. Un posible uso de un anticuerpo catalítico sería la conversión de una sustancia tóxica dentro del cuerpo en un producto innocuo. Con este fin se han producido anticuerpos catalíticos que se unen a la cocaína o metanfetamina y convierten estas drogas altamente adictivas en derivados sin actividad psicoestimulante.

4-5 Los anticuerpos monoclonales se generan a partir de una clona de células productoras de anticuerpo

La especificidad y fuerza de un anticuerpo por su antígeno hace a los anticuerpos reactivos útiles para detectar y cuantificar un antígeno específico. Se usan de este modo en una amplia gama de pruebas clínicas y de laboratorio y en la investigación biológica en general. El método tradicional para producir anticuerpos de una especificidad deseada consiste en inmunizar animales con el antígeno apropiado y luego elaborar **sueros inmunizantes** con su sangre. La especificidad y calidad de tales sueros depende en gran medida de la pureza del antígeno inmunizante, porque se producirán anticuerpos contra todos los componentes no propios que contenga. En consecuencia, sólo pueden producirse antisueros específicos para una sola proteína o un solo carbohidrato cuando el antígeno ya está disponible en forma purificada.

Un método más moderno para generar anticuerpos no requiere de un antígeno purificado. En este método, se aíslan linfocitos B de los animales inmunizados, por lo común ratones, y se inmortalizan por fusión con una célula tumoral para formar líneas celulares de **hibridoma** que se multiplican y producen anticuerpos por tiempo indefinido. Las células de hibridoma individuales se separan entonces entre sí, y las que producen anticuerpos de la especificidad deseada se identifican y seleccionan para ulterior propagación. Los anticuerpos producidos por una línea celular de hibridoma son todos idénticos y por tanto se denominan **anticuerpos monoclonales** (figura 4-12).

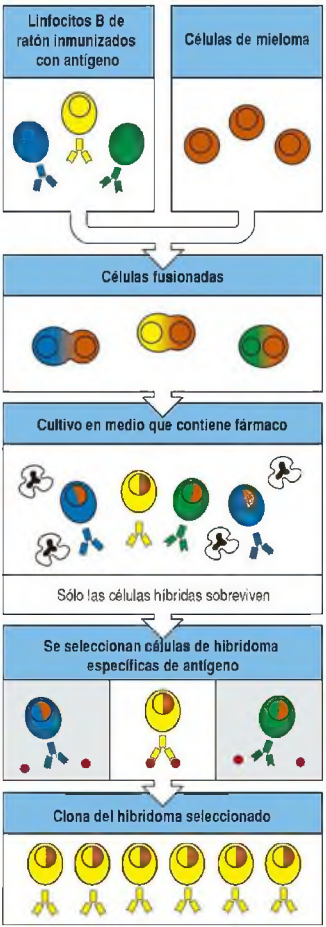

Linfocitos B de ratón inmunizados con antígeno
Células de mieloma
Células fusionadas
Cultivo en medio que contiene fármaco
Sólo las células híbridas sobreviven
Se seleccionan células de hibridoma específicas de antígeno
Clona del hibridoma seleccionado

Figura 4-12. Producción de un anticuerpo monoclonal murino. Linfocitos de un ratón inmunizado con el antígeno se fusionan con células de mieloma por medio de polietilenglicol. Las células se cultivan entonces en presencia de fármacos que destruyen las células de mieloma pero permiten la proliferación de las células de hibridoma. Los linfocitos que no se fusionaron también mueren. Se examinan cultivos individuales de hibridomas para determinar si producen el anticuerpo deseado. Las células se clonan entonces para producir un cultivo heterogéneo de células que generan un anticuerpo monoclonal. Los mielomas son tumores de células plasmáticas; los usados para generar hibridomas se seleccionaron de modo que no expresaran cadenas pesadas y ligeras. Así, los hibridomas sólo expresan el anticuerpo elaborado por el linfocito B.

Desde la invención de los hibridomas en el decenio de 1970, los anticuerpos monoclonales han sustituido a los sueros inmunizantes en muchos ensayos clínicos. También se han usado para identificar por primera vez numerosas proteínas de superficie de células del sistema inmunitario. Las más de 300 proteínas de superficie de la serie CD (p. ej., CD4 y CD8) se descubrieron usando anticuerpos monoclonales. Las reacciones de los anticuerpos monoclonales con diferentes tipos de células se miden por la técnica de citometría de flujo (figura 4-13).

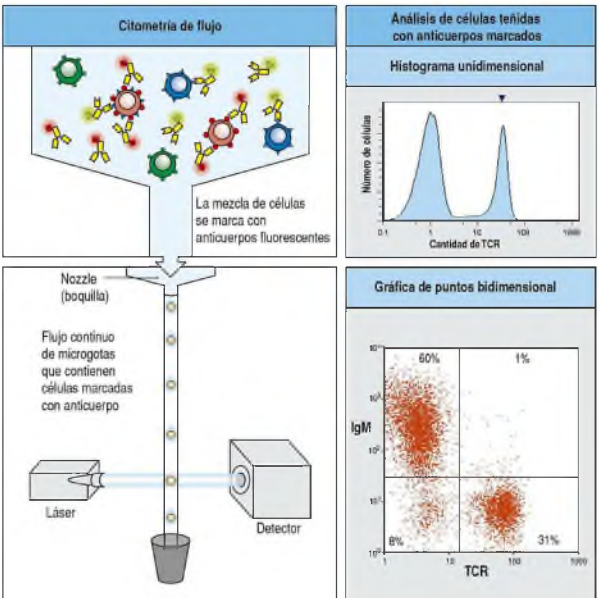


Figura 4-13. El citómetro de flujo permite identificar células individuales por sus moléculas de superficie celular. Los recuadros de la izquierda ilustran los principios de la citometría de flujo. Se marcan células humanas con anticuerpos monoclonales murinos específicos para proteínas de superficie celular humanas; los anticuerpos de diferente especificidad se marcan con moléculas fluorescentes de diferentes colores. Las células marcadas pasan por una nozzle (boquilla), formando un flujo continuo de microgotas cada una de las cuales contiene una célula. Las células atraviesan un haz láser, lo cual hace que las moléculas fluorescentes emitan luz de diferentes longitudes de onda. Las señales emitidas se analizan en un detector: las células con características específicas se cuentan y se mide la abundancia de cada tipo de molécula de superficie celular marcada. Los recuadros de la derecha muestran el modo en que pueden representarse los datos obtenidos, como lo ejemplifica la presencia de IgM y receptor de linfocito T (TCR) en los linfocitos del bazo humano. La expresión de IgM y TCR distingue entre linfocitos B y linfocitos T, respectivamente. Cuando se analiza la presencia de un tipo de molécula, los datos suelen representarse en un histograma, como se muestra en el recuadro superior derecho para el TCR. Dos poblaciones de células se distinguen en el histograma. El pico más grande, a la izquierda, consta de linfocitos (en su mayoría B) que no se unen al anticuerpo monoclonal antiTCR; comprenden 58% del número total de células. El pico

más pequeño a la derecha corresponde a los linfocitos T que se unen al anticuerpo antiTCR y comprende 32% del total. SE emplean gráficas bidimensionales (recuadro inferior derecho) para comparar la expresión de dos moléculas de superficie celular. El eje horizontal representa la cantidad de anticuerpo antiTCR fluorescente unido a una célula; el eje vertical representa la cantidad de anticuerpo antiIgM fluorescente unido. Cada punto representa los valores obtenidos para una célula individual. Suelen analizarse muchos miles de células, y los puntos pueden fusionarse entre sí en aquellas partes de la gráfica muy pobladas. La gráfica de puntos se divide en cuatro cuadrantes que corresponden de manera aproximada a las cuatro poblaciones celulares que se distinguen por análisis con dos anticuerpos. En el cuadrante superior izquierdo hay linfocitos B; éstos se unen a anticuerpo antiIgM pero no a anticuerpo antiTCR y comprenden 60% de las células. En el cuadrante inferior derecho están los linfocitos T; éstos se unen al anticuerpo antiTCR pero no al anticuerpo antiIgM, y comprenden 31% de las células. En el cuadrante inferior izquierdo hay células que no se unen al anticuerpo antiIgM ni al anticuerpo antiTCR; éstas comprenden 8% de las células y quizá incluyen células NK y algunos leucocitos no linfocíticos contaminantes. En teoría, las células del cuadrante superior derecho corresponderían a linfocitos que se unen tanto a anticuerpo antiIgM como a anticuerpo antiTCR. Dado que no existen linfocitos que expresen tanto IgM como TCR en su superficie, estos eventos dobles positivos (1% del total) se deben a una imprecisión en el uso de los cuadrantes para separar la población celular, y a ruido experimental, por ejemplo la adhesión inespecífica de moléculas de anticuerpo a células que no expresan su antígeno específico. La citometría de flujo se usa tanto para analizar como para purificar las poblaciones celulares. Aunque este ejemplo muestra el análisis simultáneo de dos moléculas de superficie celular, la tecnología ha avanzado a un punto en que pueden analizarse al mismo tiempo 18 marcadores de superficie celular.

En medicina, la citometría de flujo se utiliza para analizar poblaciones celulares en sangre periférica y detectar alteraciones causadas por una enfermedad. Por ejemplo, los niños pueden heredar un defecto en un gen que hace que carezcan de linfocitos B y no produzcan anticuerpos. Al nacimiento y durante el primer año de vida, el defecto no es aparente, debido a que los niños están protegidos de la infección por los anticuerpos que obtienen de sus madres en la leche materna. Al poco tiempo de dejar de alimentarse del seno materno, estos niños empiezan a perder la protección que les proporcionaban los anticuerpos de sus madres. Los lactantes se vuelven entonces particularmente susceptibles a infecciones por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, las cuales, si no se tratan con antibióticos, causarán la muerte. Saber que una persona es deficiente en linfocitos B determina la forma en que se les puede proteger de infecciones futuras. Esto se consigue mediante inyecciones regulares de anticuerpos de IgG purificados del suero agrupado de donantes de sangre sanos. Debido a que estos anticuerpos se usan para tratar muchos tipos de inmunodeficiencias, así como otras enfermedades, se preparan en grandes lotes usando sangre de 10 000 a 60 000 donantes. Este anticuerpo terapéutico se conoce como **inmunoglobulina intravenosa.**

4-6 Los anticuerpos monoclonales se usan en tratamientos para diversas enfermedades

Los anticuerpos monoclonales se emplean como tratamiento, así como para diagnóstico. La primera aplicación terapéutica exitosa fue la de un anticuerpo monoclonal murino (de ratón) específico para el antígeno CD3 presente en linfocitos T humanos. El anticuerpo se usó para prevenir el rechazo de riñones trasplantados en pacientes que mostraron síntomas tempranos de rechazo del injerto mediado por células T. Sin embargo, aunque eficaz, este anticuerpo sólo puede usarse una vez en cada paciente, porque luego del primer tratamiento, el ser humano produce anticuerpos específicos para las regiones C del anticuerpo murino. La interacción de los anticuerpos humanos con una dosis ulterior de anticuerpos monoclonales murinos disminuye el efecto terapéutico ulterior e incrementa la probabilidad de complicaciones. A fin de reducir este problema, se ha recurrido a la ingeniería genética para producir **anticuerpos monoclonales quiméricos** en los que se combinan regiones V murinas con regiones C humanas (figura 4-14).

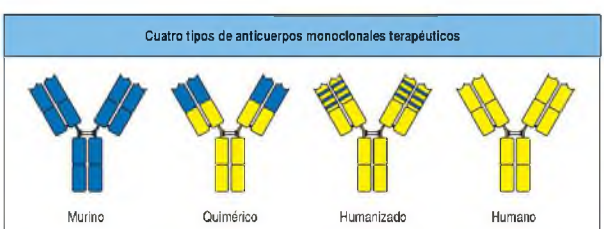


Figura 4-14. Los anticuerpos monoclonales como tratamientos para enfermedades. Los anticuerpos monoclonales murinos (de ratón) fueron los primeros anticuerpos que se usaron con fines terapéuticos, pero el sistema inmunitario humano percibe la proteína murina como extraña y produce anticuerpos que se unen a los anticuerpos murinos y los eliminan. A fin de reducir este problema, se han elaborado anticuerpos quiméricos en los cuales las regiones de anticuerpos monoclonales murinos (en azul) se sustituyen por regiones constantes humanas (en amarillo). Los anticuerpos humanizados llevan este enfoque más lejos; en ellos sólo las asas CDR son de origen murino. Ahora es posible producir anticuerpos completamente humanos a partir de hibridomas humanos, o en ratones en los cuales los genes de inmunoglobulina murina son sustituidos por genes de inmunoglobulina humana. Los cuatro tipos de anticuerpo se han usado de manera terapéutica.

Un anticuerpo monoclonal quimérico de este tipo, llamado rituximab, se emplea para tratar algunos tipos de linfoma de linfocitos B no Hodgkin. Rituximab es específico para la proteína de superficie celular CD20, que se encuentra en los linfocitos B humanos normales y cancerosos, e influye en la proliferación y supervivencia de este tipo de linfocitos. Rituximab se une con fuerza tanto a los linfocitos B normales como a los cancerosos y los marca para su destrucción por las células NK. El Fc de rituximab que recubre los linfocitos B se une mediante un receptor a las células NK, que activan su maquinaria destructora de células. Pese a su pérdida temporal de linfocitos B, los pacientes tratados siguen produciendo anticuerpos porque los plasmocitos carecen de CD20 y no son afectados por rituximab. En el año que sigue al tratamiento suelen reconstituirse poblaciones normales de linfocitos B circulantes. Desde su aprobación para uso terapéutico en 1997, más de un millón de pacientes se han tratado con rituximab.

Otro método para reducir la tendencia de los anticuerpos monoclonales murinos útiles a formar anticuerpos humanos contra ellos consiste en **humanizar** los anticuerpos monoclonales mediante ingeniería genética. En este procedimiento, para reemplazar las secuencias CDR correspondientes de un gen de inmunoglobulina humana se emplean secuencias que codifican las asas CDR de las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo monoclonal murino (véase la figura 4-15). Las células que expresan los genes para las cadenas pesadas y ligeras humanizadas producen un anticuerpo en el cual sólo las asas CDR son de origen murino y el resto es humano. Omalizumab es un anticuerpo humanizado específico para IgE humano que se estudia como tratamiento para el asma alérgico. Al unirse a la región constante de IgE, el anticuerpo terapéutico impide la convocación de mastocitos, eosinófilos y basófilos para la respuesta alérgica.

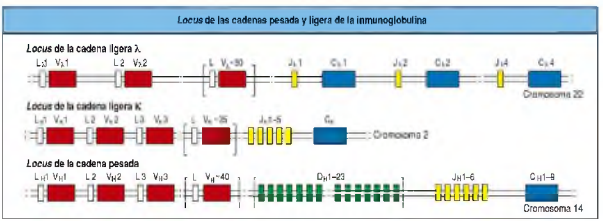


Figura 4-15. Organización de la línea germinal de los *locus* de cadena pesada y cadena ligera de la inmunoglobulina. La fila superior muestra el *locus* de cadena ligera λ, que tiene alrededor de 30 segmentos génicos V_λ funcionales y cuatro pares de segmentos génicos J_λ y C_λ funcionales. El *locus* κ (fila central) se organiza de modo similar, con alrededor de 35 segmentos génicos V_κ funcionales acompañados de un grupo de cinco segmentos génicos J_κ pero un solo segmento génico Cκ. En alrededor de la mitad de la población humana, todo el grupo de segmentos génicos V_κ se duplica (no se muestra, por sencillez). El *locus* de cadena pesada (fila inferior) tiene alrededor de 40 genes V_H funcionales, un grupo de alrededor de 23 segmentos D y seis segmentos génicos JH. Por sencillez, en este diagrama se muestra un solo gen C_H (C_H1 a 9) para representar los nueve segmentos C. El diagrama no está a escala: la longitud total del *locus* de cadena pesada es de más de dos megabases (dos millones de bases), mientras que algunos de los segmentos D tienen sólo seis bases de largo. **L**, secuencia frontal.

Ahora es posible evitar los problemas relacionados con las inmunoglobulinas murinas y elaborar anticuerpos monoclonales completamente humanos para fines terapéuticos. En un abordaje, los anticuerpos son producidos por ratones en los cuales los genes de la inmunoglobulina murina han sido sustituidos por sus contrapartes humanas. Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de uso extenso completamente humano específico para la citocina inflamatoria TNF-α (véase la sección 3-4). Se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide, un trastorno en el cual la inflamación crónica de las articulaciones es perpetuada por TNF-α.

Resumen

Los anticuerpos IgG constan de cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas. Cada cadena tiene una región V que contribuye al sitio de unión al antígeno y una región C que, en la cadena pesada, determina el isotipo del anticuerpo y sus funciones efectoras especializadas. La molécula de IgG tiene forma de Y, en la cual el cuerpo y los brazos tienen tamaños comparables y pueden flexionarse unas respecto de otras. Cada brazo contiene un sitio de unión a antígeno, mientras que el cuerpo contiene sitios de unión para células y moléculas efectoras que permiten expulsar del cuerpo al antígeno unido. Las cadenas de inmunoglobulina están formadas a partir de una serie de dominios de inmunoglobulina con relación estructural. Dentro del dominio V, la variabilidad de secuencia se localiza en tres regiones que determinan la complementariedad (CDR) correspondiente a las tres asas que se agrupan en un extremo del dominio. En la molécula de anticuerpo las asas hipervariables de las cadenas pesadas y ligeras forman una estructura variable que fija al antígeno. El tipo de antígeno al que se une un anticuerpo depende de la forma del sitio de unión al antígeno: los antígenos que son moléculas pequeñas pueden unirse dentro de bolsillos profundos; los epítopos lineales de proteínas o carbohidratos pueden unirse dentro de hendiduras o surcos; y la unión de epítopos conformacionales de proteínas plegadas ocurre en una gran área extendida. Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos de una sola especificidad que se derivan de una clona de células productoras de anticuerpo idénticas; se usan en pruebas diagnósticas y como agentes terapéuticos.

Generación de diversidad de inmunoglobulinas en los linfocitos B antes de encontrarse con un antígeno

El número de anticuerpos distintos que pueden producirse en el cuerpo humano es casi ilimitado. Para lograrlo, los genes de inmunoglobulina se organizan de modo distinto que otros genes. En los linfocitos B, los genes de inmunoglobulina se encuentran en una forma fragmentada que no puede expresarse; en vez de contener un solo gen completo, los *locus* de las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina constan de familias de **segmentos génicos**, dispuestos de manera secuencial a lo largo del cromosoma; cada conjunto de segmentos contiene versiones alternativas de partes de la región V de la inmunoglobulina. Los genes de inmunoglobulina se heredan de esta forma a través de la línea germinal (óvulo y espermatozoide); por ello esta disposición se denomina **forma de la línea germinal** o **configuración de la línea germinal**.

Para que un gen de inmunoglobulina se exprese, primero los segmentos génicos individuales deben reordenarse a fin de ensamblarse en un gen funcional, un proceso que sólo ocurre en los linfocitos B en desarrollo. Los reordenamientos del gen de la inmunoglobulina ocurren durante del desarrollo de los linfocitos B a partir de precursoras de linfocitos B en la médula ósea. Una vez que se completan los reordenamientos génicos pueden producirse cadenas pesadas y ligeras, y en la superficie del linfocito B aparece inmunoglobulina unida a la membrana. El linfocito B ahora puede reconocer un antígeno a través de este receptor y reaccionar a él. Gran parte de la diversidad dentro del repertorio de anticuerpos maduros se genera durante este proceso de reordenamiento génico, como se verá en esta parte del capítulo.

4-7 La secuencia de DNA que codifica una región V se ensambla a partir de 2 o 3 segmentos génicos

En el ser humano, los genes de inmunoglobulina se encuentran en tres sitios cro- mosómicos: el *locus* de cadena pesada en el cromosoma 14, el *locus* de cadena ligera κ en el cromosoma 2, y el *locus* de cadena ligera λ en el cromosoma 22. Diferentes segmentos génicos codifican el péptido frontal (L), la región V (V) y la región constante (C) de las cadenas pesadas y ligeras. Los segmentos génicos que codifican regiones C suelen llamarse genes C (figura 4-15). Dentro del *locus* de cadena pesada hay genes C para todos los diferentes isotipos de cadena pesada.

Los segmentos génicos que codifican los péptidos frontales y las regiones C constan de exones e intrones, como los que se hallan en otros genes humanos, y están listos para ser transcritos. En contraste, las regiones V son codificadas por 2 (V_L) o 3 (V_H) segmentos génicos que deben seleccionarse de disposiciones de segmentos génicos similares y que se reordenan para producir un exón que pueda ser transcrito. Los dos tipos de segmentos génicos que codifican la región V de la cadena ligera se denominan **segmentos génicos variable (V)** y **de unión (J)**. El *locus* de cadena pesada incluye un grupo adicional de **segmentos génicos de diversidad (D)** que se encuentra entre los grupos de segmentos génicos V y J (véase la figura 4-15).

La región V de una cadena ligera es codificada por la combinación de un segmento V y uno J, mientras que la región C es codificada por un solo gen C. Las principales diferencias entre los segmentos génicos V radican en las secuencias que codifican CDR1 y CDR2 del dominio V (Sección 4-3); CDR3 es determinada por la diversidad de secuencia introducida en la unión entre los segmentos V y J. En un linfocito B individual, sólo uno de los *locus* de cadena ligera (κ o λ) da origen a un gen de cadena ligera funcional. La región V de la cadena pesada es codificada por un segmento V, uno D y uno J. La diversidad en CDR1 y CDR2 se determina por diferencias en las secuencias de los segmentos génicos V de cadena pesada; CDR3 se determina por diferencias en los segmentos génicos D y las uniones que forman con los segmentos génicos V y J. La región C de una cadena pesada es codificada por uno de los genes C.

4-8 La recombinación al azar de segmentos génicos produce diversidad en los sitios de unión a antígeno de las inmunoglobulinas

Durante el desarrollo de los linfocitos B, los grupos de segmentos V, D y J se cortan y reempalman por recombinación de DNA. Este proceso se denomina **recombinación somática** y une un solo segmento génico de cada tipo para formar una secuencia de DNA que codifica la región V de una cadena de inmunoglobulina. Se le llama recombinación somática porque los linfocitos B son células del soma, un término que abarca todas las células del cuerpo excepto por las células germinales. Para las cadenas ligeras ocurre una sola recombinación, entre un segmento V_L y uno J_L (figura 4-16, recuadros de la izquierda), mientras que para las cadenas pesadas se requieren dos recombinaciones, la primera para unir un segmento D y uno J_H, y la segunda para unir el segmento DJ combinado con un segmento V_H (figura 4-16, recuadros de la derecha). En cada caso, los segmentos génicos V, D y J que se unen entre sí se determinan al azar. Debido a los múltiples segmentos génicos de cada tipo, son posibles numerosas combinaciones diferentes de segmentos génicos V, D y J. Así, el proceso de reordenamiento génico genera muchas secuencias distintas de región V en la población de linfocitos B. Éste es uno de varios factores que contribuyen a la diversidad de regiones V de las inmunoglobulinas.

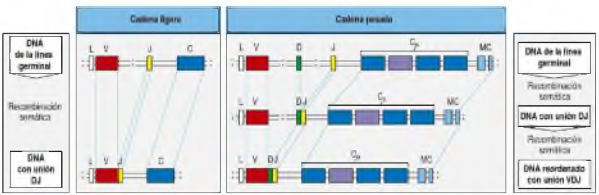


Figura 4-16. Las secuencias de la región V se construyen a partir de segmentos génicos. Los genes de la región V de la cadena ligera se construyen a partir de dos segmentos (recuadro de la izquierda). Un segmento génico variable (V) y uno de unión (J) en el DNA genómico se unen para formar un exón de la región V de la cadena ligera (V_L) completo. Después del reordenamiento, el gen de la cadena ligera consta de tres exones, que codifican el péptido frontal (L), la región V y la región C, separadas por intrones. Las regiones V de la cadena pesada se construyen a partir de tres segmentos génicos (recuadros de la derecha). Primero se unen entre sí los segmentos génicos de

diversidad (D) y J, y luego el segmento génico V se une a la secuencia DJ combinada, para formar un exón de la región V de la cadena pesada (V_H) completo. Por sencillez, sólo se muestra aquí el primero de los genes constantes de cadena pesada, Cμ. Cada dominio de inmunoglobulina es codificado por un exón separado, y dos exones codificadores de membrana adicionales (MC, en azul claro) especifican la secuencia hidrófoba que anclará la cadena pesada a la membrana del linfocito B.

Para la cadena ligera κ humana, alrededor de 35 segmentos génicos V_κ y cinco segmentos génicos J_κ (figura 4-17) pueden recombinarse en 175 (35 × 5) maneras distintas. De modo similar, unos 30 segmentos génicos V_λ y cuatro segmentos génicos J_λ pueden recombinarse en 120 (30 × 4) maneras distintas. En el *locus* de cadena pesada, 40 segmentos V_H, unos 23 segmentos D_H y 6 segmentos J_H pueden producir 5 520 (40 × 23 × 6) combinaciones. Si la recombinación entre diferentes segmentos génicos fuera el único mecanismo productor de diversidad de la región V, entonces podría producirse un máximo de 295 cadenas ligeras diferentes y 5 520 cadenas pesadas diferentes. Con la combinación al azar de cadenas pesadas y ligeras esta diversidad podría generar 1.6 millones de anticuerpos distintos.

Número de segmentos génicos en los locus de la inmunoglobulina humana

Segmento	Cadenas ligeras		Cadena pesada
	κ	λ	H
Variable (V)	34–38	29–33	38–46
Diversidad (D)	0	0	23
Unión (J)	5	4–5	6
Constante (C)	1	4–5	9

Figura 4-17. Cantidades de segmentos genéticos funcionales disponibles para construir las regiones variable y constante de las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina.

La recombinación somática es realizada por enzimas que cortan y vuelven a unir el DNA, y aprovecha algunos de los mecanismos usados de manera más universal por las células para recombinación y reparación del DNA.

La recombinación de segmentos génicos V, J y D es dirigida por secuencias llamadas **secuencias de señal de recombinación (RSS)**, que flanquean el lado 3' del segmento V, ambos lados del segmento D, y el lado 5' del segmento J (figura 4-18). Existen dos tipos de RSS, y la recombinación sólo puede ocurrir entre tipos diferentes. Un tipo de RSS comprende una secuencia consistente en un heptámero definido [7 pares de bases (pb); CA- CAGTG] y otra formada por un nonámero definido (9 pb; ACAAAAACC), separadas por un espaciador de 12 pb; el otro tipo comprende las secuencias heptamérica y nonamérica separadas por un espaciador de 23 pb. Además de proporcionar sitios de reconocimiento para las enzimas que cortan y vuelven a unir el DNA, las RSS aseguran que los segmentos génicos se unan en el orden correcto, como se muestra para la recombinación de la cadena ligera V_J en la figura 4-19. Debido a este requisito de la recombinación en el DNA de cadena pesada no puede unir directamente V_H con J_H sin que participe D_H, porque los segmentos V_H y J_H están flanqueados por el mismo tipo de RSS (véase la figura 4-18).

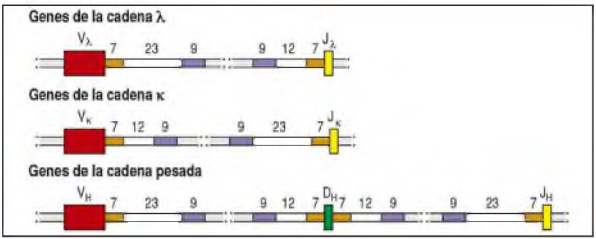


Figura 4-18. Cada uno de los segmentos génicos V, D o J está flanqueado por secuencias señal de recombinación (RSS). Existen dos tipos de RSS. Uno consiste en un nonámero (9 pb, en púrpura) y un heptámero (7 pb, en anaranjado) separados por un espaciador de 12 pb (en blanco). El otro consta de las mismas secuencias de 9 y 7 nucleótidos separadas por un espaciador de 23 pb (en blanco).

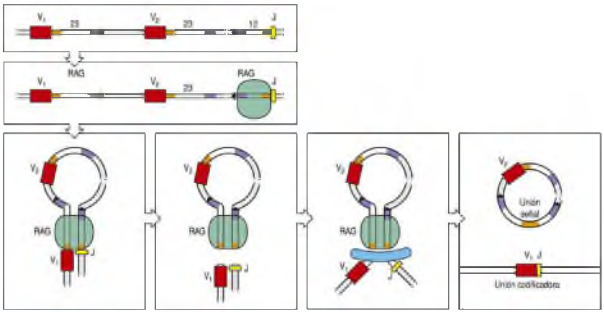


Figura 4-19. Los segmentos génicos que codifican la región variable se unen por recombinación en secuencias señal de recombinación. Se ilustra la recombinación entre un segmento V (en rojo) y un segmento J (en amarillo) de un gen de cadena ligera. Un complejo RAG se une al espaciador de 23 pb y otra al espaciador de 12 pb, de modo que la secuencia señal de recombinación (RSS) que contiene un espaciador de 12 pb se coloca en contigüidad con la que contiene un espaciador de 23 pb. Esto se conoce como regla 12/23 y asegura que los segmentos génicos se unan en el orden correcto. Las moléculas de DNA se rompen en los extremos de las secuencias heptaméricas (anaranjado) y entonces se unen entre sí con diferentes topologías. La región del DNA que en un principio estaba entre los segmentos V y J por unir se escinde como un pequeño círculo de DNA que carece de función. La unión que se forma al crear este círculo se denomina unión señal. Dentro del DNA cromosómico, los segmentos V y J se unen para formar la unión codificadora. Esto implica la apertura de horquillas que se formaron en el punto original de escisión en un extremo de cada segmento V y J y luego la reparación del DNA de un modo que introduce variabilidad adicional en la secuencia de nucleótidos alrededor de la unión. Las enzimas adicionales implicadas en estos procesos se representan en azul. Los nonámeros se muestran en púrpura, los heptámeros en anaranjado y los espaciadores en blanco.

La serie de enzimas necesarias para recombinar los segmentos V, D y J se conoce como **recombinasa V(D)J.** Dos de las proteínas componentes se elaboran sólo en los linfocitos y son especificadas por **genes de recombinación-activación (*RAG1* y *RAG2*).** Los otros componentes están presentes en todas las células nucleadas y tienen actividades que reparan el DNA bicatenario, doblan el DNA o modifican los extremos de las cadenas rotas de DNA. Las proteínas RAG-1 y RAG-2 interactúan entre sí y con otras proteínas, conocidas como el grupo de alta movilidad de proteínas, para formar un complejo RAG. En el primer paso en la recombinación, un complejo RAG se une a uno de los RSS que flanquean las secuencias que van a unirse y después convocan a otro RSS al complejo (véase la figura 4-

19). Las funciones de endonucleasa de RAG escinden el DNA para generar una separación limpia en los extremos de las dos secuencias de heptámeros. Los RSS se alinean y mantienen en su sitio por el complejo RAG, en tanto que los extremos rotos se vuelven a unir por enzimas de reparación de DNA en un proceso que se conoce como unión de extremos no homólogos. Esto une los extremos de dos segmentos génicos para formar la llamada **unión de codificación** en el cromosoma al tiempo que une los extremos del DNA eliminado en una **unión de señal.**

4-9 Las enzimas de recombinación producen diversidad adicional en el sitio de unión a antígeno

El proceso de recombinación iniciado por el complejo RAG en el linfocito en desarrollo introduce cambios en la secuencia de nucleótidos y añade nucleótidos al azar en las uniones de codificación, con lo que introduce una diversidad adicional a las regiones variables. Esta diversidad no está codificada en la secuencia del DNA de línea germinal y es generada por la acción secuencial de las enzimas que reparan las roturas de DNA, como se muestra en la figura 4-20, para un reacomodo de D a J. La escisión inicial del DNA dentro del complejo RAG genera estructuras monocatenarias conocidas como horquillas de DNA en los extremos de los segmentos génicos escindidos (figura 4-20, primero y segundo recuadros). Las enzimas de reparación de DNA abren las horquillas. La muesca que abre la horquilla puede ocurrir en cualquiera de una gran variedad de posiciones, lo que representa una fuente de diversidad. Genera un extremo monocatenario en que las bases que eran complementarias en las dos cadenas de DNA ahora son la misma cadena. Esto crea una nueva secuencia de nucleótidos que sería un palíndromo de DNA bicatenario –en términos de DNA, un palíndromo es una secuencia de pares de base que es idéntica cuando se lee desde cualquier extremo (figura 4-20, tercer recuadro). Los nucleótidos agregados se denominan por tanto **nucleótidos P** (nucleótidos palindrómicos). Los extremos de las horquillas abiertas pueden entonces modificarse de maneras variables mediante exonucleasas que eliminan nucleótidos codificados por la línea germinal y mediante la enzima **desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT)**, que agrega nucleótidos al azar, lo que genera más diversidad. No es necesario que los nucleótidos agregados correspondan con la secuencia de la línea germinal en algún orden o número, y se denominan **nucleótidos N** porque son no templados (no codificados) en el DNA de la línea germinal (figura 4-20, cuarto recuadro). Una vez que las colas monocatenarias de los dos segmentos génicos pueden parearse, los huecos monocatenarios se llenan con nucleótidos complementarios para completar la unión codificadora (figura 4-20, últimos tres recuadros).

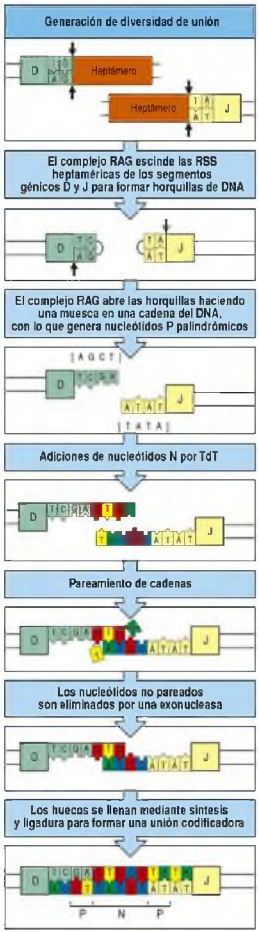

Generación de diversidad de unión
D
Heptámero
Heptámero
J
El complejo RAG escinde las RSS heptaméricas de los segmentos génicos D y J para formar horquillas de DNA
El complejo RAG abre las horquillas haciendo una muesca en una cadena del DNA, con lo que genera nucleótidos P palindrómicos
Adiciones de nucleótidos N por TdT
Pareamiento de cadenas
Los nucleótidos no pareados son eliminados por una exonucleasa
Los huecos se llenan mediante síntesis y ligadura para formar una unión codificadora
P
N
P

Figura 4-20. Generación de diversidad de unión durante el reordenamiento génico. Este proceso se ilustra para un reordenamiento de D a J. Las RSS son reunidas y el complejo RAG se escinde (flechas) entre las secuencias heptaméricas y los segmentos génicos (recuadro superior). Esto causa la escisión del DNA que separa los segmentos D y J. Los extremos de las dos cadenas de DNA de doble hélice de los segmentos D y J se unen para formar estructuras conocidas como horquillas. La escisión adicional (flechas) en una cadena de DNA de los segmentos D y J libera las horquillas y genera secuencias monocatenarias cortas en los extremos de los segmentos D y J. Los nucleótidos adicionales se conocen como nucleótidos P porque forman una secuencia palindrómica en el DNA bicatenario final (como se indica en el diagrama). La desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) agrega nucleótidos al azar a los extremos de las cadenas individuales. Estos nucleótidos, que no se codifican en la línea germinal, se conocen como nucleótidos N. Las cadenas separadas se parean, y por la acción de exonucleasa, DNA polimerasa y DNA ligasa, la molécula de DNA bicatenario se repara para formar la unión codificadora.

La contribución de los nucleótidos P y los nucleótidos N a las uniones de codificación se denomina **diversidad por unión** y aumenta la diversidad en la secuencia de aminoácidos resultantes de CDR3 de las cadenas de inmunoglobulinas. En el dominio V de la cadena ligera, CDR3 se determina por la unión que forman los segmentos V y J (véase la figura 4-8); en la cadena pesada, el dominio V se forma con el segmento D y sus dos uniones con los segmentos V y J reordenados. La diversidad por unión es una fuente importante de variabilidad de inmunoglobulina y tiene el potencial de aumentar la diversidad general por un factor de hasta 3×10^7.

4-10 Los linfocitos B en desarrollo y vírgenes utilizan empalme alterno de mRNA para producir tanto IgM como IgD

Los linfocitos B circulantes que aún deben encontrar antígeno se conocen como **linfocitos B vírgenes**, y expresan tanto IgM como IgD en sus superficies. Éstos son los únicos isotipos de inmunoglobulina que pueden producirse de manera simultánea en un linfocito B. La expresión simultánea tanto de cadenas μ como δ procedentes del mismo *locus* de cadena pesada se logra por empalme diferencial del mismo transcrito de RNA primario, un proceso en el que no interviene el reordenamiento de DNA genómico.

El reordenamiento de los segmentos V, D y J del *locus* de cadena pesada que ocurre durante el desarrollo de los linfocitos **B** coloca un promotor génico y un intensificador en yuxtaposición más estrecha, lo cual permite que el gen reordenado se transcriba. El transcrito de RNA resultante se empalma y procesa entonces, y el mRNA se traduce para formar una proteína de cadena pesada. En el *locus* de cadena pesada reordenado, los exones que codifican el péptido frontal y la región V están en el extremo 5' (corriente arriba) del DNA que codifica las nueve regiones C diferentes. Más cerca del gen de la región V_H reordenado está el gen μ, que es seguido por el gen δ (figura 4-21). En cada gen C, exones separados codifican cada dominio de inmunoglobulina, como se muestra para los genes μ y δ en la figura 4-22. En los linfocitos B vírgenes maduros, la transcripción del gen de la cadena pesada comienza corriente arriba de los exones que codifican el péptido frontal y la región V_H, continúa a través de los genes C μ y δ, y termina corriente abajo del gen δ, antes del gen C γ3. Este largo transcrito de RNA primario se empalma y procesa entonces de dos modos distintos: uno produce mRNA para la cadena pesada μ (figura 4-22, recuadro de la izquierda) y otro genera mRNA para la cadena pesada δ (figura 4-22, recuadro de la derecha). Cuando se hace mRNA para la cadena μ a partir del transcrito primario, todo el RNA del gen δ se elimina junto con los intrones del gen μ. A la inversa, cuando se forma mRNA de la cadena δ todo el RNA del gen μ se elimina, así como los intrones del gen δ.

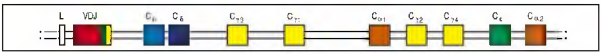


Figura 4-21. El reordenamiento de segmentos V, D y J produce un gen de cadena pesada funcional. La secuencia VDJ ensamblada se encuentra a cierta distancia del grupo de genes C. Sólo se ilustran genes C funcionales. Los cuatro genes γ diferentes especifican cuatro subtipos distintos de la cadena pesada γ, mientras que los dos genes α especifican dos subtipos de la cadena pesada α. Por sencillez, no se muestra exones individuales en los genes C. El diagrama no está a escala.

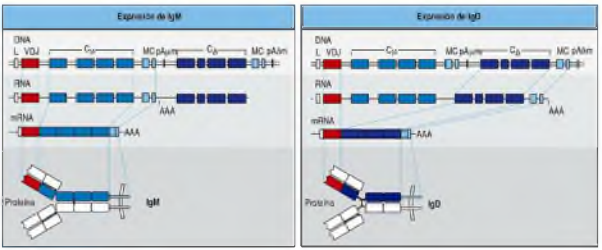


Figura 4-22. La coexpresión de IgD e IgM es regulada por procesamiento del RNA. En los linfocitos B maduros, la transcripción iniciada en el promotor V_H se extiende a través de los genes Cμ y Cδ. Por sencillez no se muestran todos los exones individuales del gen C, sino sólo los importantes para la producción de IgM e IgD. El largo transcrito primario se procesa entonces por escisión, poliadenilación y empalme. La escisión y poliadenilación en el sitio μ (pAμm; la "m" denota que este sitio produce IgM de membrana) y el empalme entre exones Cμ genera un mRNA que codifica la cadena pesada μ (recuadro de la izquierda). La escisión y poliadenilación en el sitio δ (pAδm) y un patrón diferente de empalme que elimina los exones Cμ genera mRNA que codifica la cadena pesada δ (recuadro de la derecha). AAA designa la cola poliA. MC, exones que codifican la región transmembrana de la cadena pesada.

4-11 Cada linfocito B produce inmunoglobulina de una sola especificidad antigénica

En un linfocito B en desarrollo, el proceso de reordenamiento de genes de inmunoglobulina es controlado de manera estrecha, de modo que sólo una cadena pesada y una ligera se expresan al final, por un fenómeno conocido como **exclusión alélica**. Esto asegura que cada linfocito B produzca IgM e IgD de una sola especificidad antigénica. Aunque cada linfocito B tiene dos copias o alelos del *locus* de cadena pesada y dos copias o alelos de cada *locus* de cadena ligera, sólo un *locus* de cadena pesada y un *locus* de cadena ligera se reordenan para producir genes funcionales.

En una población de linfocitos B, el mismo reordenamiento de genes de cadena ligera funcionales se encuentra asociado con diferentes reordenamientos de genes de cadena pesada funcionales. A la inversa, el mismo reordenamiento de genes funcionales de cadena pesada se asocia a diferentes reordenamientos de genes funcionales de cadena ligera. Dado que un sitio de unión a antígeno se forma por la asociación de una cadena pesada y una cadena ligera, la asociación combinatoria al azar de cadenas pesadas y ligeras hace una importante contribución a la diversidad global de las inmunoglobulinas (véase la sección 4-8).

El hecho de que los linfocitos B sean monoespecíficos significa que un encuentro con un patógeno dado ocupa a un subgrupo de linfocitos B que producirán anticuerpos, los cuales se unen sólo con el patógeno. Esta selección clonal es uno de los principios centrales de la inmunidad adaptativa (véase el capítulo 1). Asegura que la especificidad del anticuerpo elaborado en respuesta contra una infección sea específica para el patógeno invasor y explica porqué, por ejemplo, la vacuna antidiftérica protege contra la difteria pero no contra la gripe.

4-12 La inmunoglobulina se produce primero en una forma unida a membrana presente en la superficie del linfocito B

Cuando un linfocito B produce por primera vez IgM e IgD, las cadenas pesadas (pero no las ligeras) tienen una secuencia hidrófoba cerca del extremo carboxilo terminal que sirve para que las inmunoglobulinas se unan a las membranas celulares. Como todas las proteínas destinadas a la superficie celular, las cadenas de inmunoglobulina ingresan al retículo endoplásmico tan pronto como se sintetizan. Ahí se asocian entre sí para formar moléculas de inmunoglobulina unidas a la membrana del retículo endoplásmico. Por sí solas, estas moléculas de inmunoglo bulina no pueden transportarse a la superficie celular. Para ello deben asociarse a dos proteínas transmembrana adicionales llamadas **Igα** e **Igβ** (figura 4-23). A diferencia de las inmunoglobulinas, estas proteínas están codificadas por genes que no se reacomodan y por lo tanto su secuencia no varía entre diferentes clones de los linfocitos B. Viajan a la superficie del linfocito B en un complejo con la molécula de inmunoglobulina y este complejo de IgM, Igα e Igβ forma el receptor para el antígeno en los linfocitos B vírgenes. La función del complejo menos abundante de IgD con Igα e Igβ, en comparación, no se entiende bien.

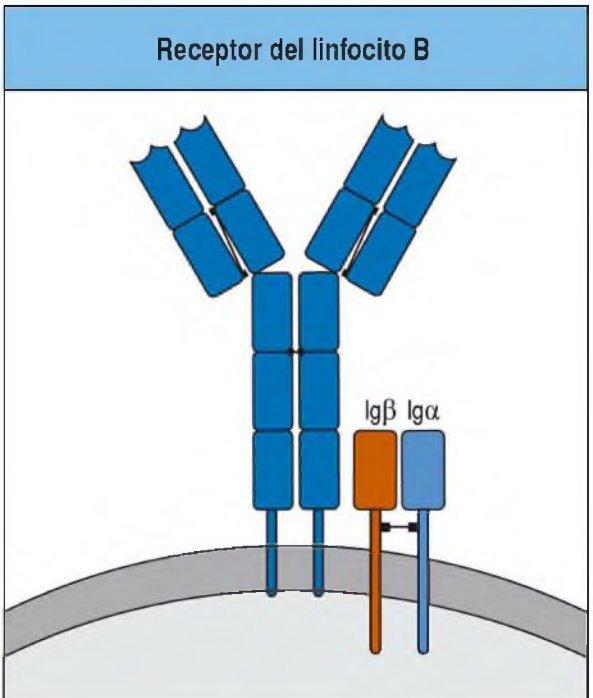


Figura 4-23. Las inmunoglobulinas de membrana se asocian a otras dos proteínas, Igα e Igβ. Igα e Igβ están unidas entre sí por un enlace disulfuro. Tienen largas colas citoplásmicas que pueden interactuar con proteínas de señalización intracelular, y el complejo de inmunoglobulina con Igα e Igβ sirve como receptor del linfocito B funcional. La inmunoglobulina que se ilustra es IgM, pero todos los isotipos pueden servir como receptores del linfocito B.

Al reaccionar a un antígeno específico, el componente de inmunoglobulina del receptor del linfocito B es responsable de unirse al antígeno específico.

Sin embargo, esta interacción por sí sola no produce la señal que indica al interior de la célula cuándo se ha fijado un antígeno. Las porciones citoplásmicas de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina son muy cortas y no interactúan con las proteínas intracelulares que indican a los linfocitos B dividirse y diferenciarse. Esta función es realizada por las colas citoplásmicas de los componentes Igα e Igβ del receptor del linfocito B, más largas. Contienen motivos de aminoácidos a los cuales se unen las proteínas de señalización intracelular.

Resumen

En el genoma humano, los genes para las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina se encuentran en una forma incapaz de expresarse. Sin embargo, en los linfocitos B en desarrollo los genes de inmunoglobulina experimentan reordenamientos estructurales que permiten su expresión. Los dominios V de las cadenas ligeras y pesadas de inmunoglobulina se codifican en dos (V y J) o tres (V, D y J) tipos distintos de segmentos génicos, respectivamente, que son colocados en yuxtaposición por reacciones de recombinación. Un mecanismo que contribuye a la diversidad de las secuencias de la región V es la combinación al azar de diferentes segmentos V y J en genes de cadena ligera y de diferentes segmentos V, D y J en genes de cadena pesada reordenados. Un segundo mecanismo es la introducción de nucleótidos adicionales (nucleótidos P y N) en las uniones entre segmentos génicos durante el proceso de recombinación. Un tercer mecanismo que crea diversidad en los sitios de unión a antígeno de los anticuerpos es la asociación de cadenas pesadas y ligeras en diferentes combinaciones. El reordenamiento génico en un linfocito B individual es controlado de manera estricta, de modo que sólo puede ser expresado un tipo de cadena pesada y un tipo de cadena ligera, lo que da como resultado un linfocito B individual y su progenie que sólo expresan inmunoglobulina de una misma especificidad antigénica. Un linfocito B virgen que nunca ha encontrado antígeno sólo expresa inmunoglobulina unida a membrana de las clases IgM e IgD. Las cadenas pesadas μ y δ se producen a partir de una sola unidad transcripcional que experimenta procesamiento alternativo y empalme del RNA.

Diversificación de anticuerpos después de que los linfocitos B encuentran un antígeno

El primer encuentro de un linfocito B maduro con un antígeno es un momento crucial en su desarrollo. La unión de un antígeno a la inmunoglobulina de superficie de un linfocito B virgen maduro induce su proliferación y diferenciación, y en última instancia la secreción de anticuerpos. A medida que avanza la reacción inmunitaria, se producen anticuerpos con diferentes propiedades. En esta parte del capítulo se analizan los cambios estructurales y funcionales que ocurren en las inmunoglobulinas después de que se han encontrado con un antígeno, y el modo en que se producen anticuerpos con distintas funciones.

4-13 Los anticuerpos secretorios se producen por un patrón alterno de procesamiento de RNA de cadena pesada

El reordenamiento génico en un linfocito B inmaduro lleva a la expresión de cadenas pesadas y ligeras funcionales y a la producción de IgM e IgD unidos a la membrana en el linfocito B maduro. Luego de un encuentro con antígeno esos isotipos se producen como anticuerpos secretados. Los anticuerpos IgM se producen en grandes cantidades y son importantes en la inmunidad protectora, mientras que los anticuerpos IgD sólo se producen en pequeñas cantidades y no tienen función efectora conocida.

Todas las clases de inmunoglobulinas se producen en dos formas: una que está unida a la membrana celular y sirve como receptor del linfocito B para antígeno, y otra, el anticuerpo, que se secreta y es una molécula efectora soluble. Durante la diferenciación de linfocitos B vírgenes a células plasmáticas productoras de anticuerpos, los linfocitos B cambian de producir sólo la forma unida a membrana a producir sólo la forma secretoria. La diferencia entre inmunoglobulina unida a membrana y secretoria radica en el extremo carboxilo de la cadena pesada; aquí, la inmunoglobulina asociada a membrana tiene una secuencia ancla hidrófoba que se inserta en la membrana, mientras que el anticuerpo tiene una secuencia hidrófila. Esta diferencia es determinada por diferentes patrones de empalme y procesamiento del mismo transcrito en RNA primario, y no implica reordenamiento del DNA genómico subyacente. Los patrones alternos de empalme para IgM secretada y unida a membrana se comparan en la figura 4-24.

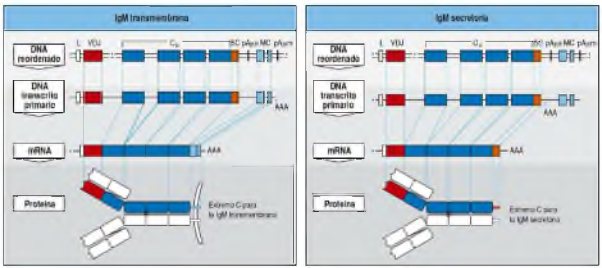


Figura 4-24. Las formas secretoria y de superficie de una inmunoglobulina se derivan del mismo gen de cadena pesada por procesamiento alternativo del RNA. Cada gen C de cadena pesada tiene dos exones (codificadores de membrana [MC], en azul claro) que codifican la región transmembrana y la cola citoplásmica de la forma superficial de ese isotipo, y una secuencia codificadora de secreción (SC, en anaranjado) que codifica el extremo carboxilo terminal de la forma secretoria. Los sucesos que determinan si un RNA de cadena pesada producirá una inmunoglobulina secretoria o transmembrana ocurren durante el procesamiento del transcrito inicial y se ilustran aquí para la IgM. Cada gen C de cadena pesada tiene dos sitios de poliadenilación potenciales (mostrados como pAμs y pAμm). En el recuadro de la izquierda, el transcrito se escinde y poliadenila en el segundo sitio (pAμm). El empalme entre un sitio localizado entre el cuarto exón Cμ y la secuencia SC, y un segundo sitio en el extremo 5' de los exones MC, elimina la secuencia SC y une los exones MC con el cuarto exón Cμ. Esto genera la forma transmembrana de la cadena pesada. En el recuadro de la derecha, el transcrito primario se escinde y poliadenila en el primer sitio (pAμs), los cual elimina los exones MC y da origen a la forma secretoria de la cadena pesada. AAA designa la cola poliA.

El extremo carboxilo hidrófilo de la cadena μ secretoria se codifica en el extremo 3' del exón que codifica el cuarto dominio de región C, mientras que el ancla hidrófoba de la cadena μ asociada a membrana es codificada por dos pequeños exones separados corriente abajo. El empalme que genera cadena μ secretoria es el patrón más simple: la secuencia que codifica el extremo carboxilo hidrófobo se retiene y se descartan las secuencias situadas en el lado 3' de ella, incluidos los exones que codifican el ancla hidrófoba de membrana (figura 4-24, recuadro de la derecha). Para producir mRNA que codifique cadena μ asociada a membrana, el empalme alterno en el exón que codifica el cuarto dominio de región C elimina la secuencia que codifica el ancla hidrófila, mientras que los exones que codifican el extremo carboxilo hidrófobo se retienen e incorporan en el mRNA cuando los intrones se empalman (figura 4-24, recuadro de la izquierda).

4-14 Las secuencias reordenadas de la región V se diversifican aún más por hipermutación somática

La diversidad que se genera durante el reordenamiento genético se concentra en la tercera CDR de los dominios V_H y V_L. Sin embargo, una vez que un linfocito B ha sido activado por antígeno, ocurre una diversificación posterior de todo el dominio V que codifica secuencias a través de un proceso de **hipermutación somática**. Esto introduce sustituciones de un solo nucleótido (mutaciones puntuales) a una alta frecuencia en todas las regiones V reordenadas de los genes de cadenas pesadas y ligeras (figura 4-25). Las regiones constantes de las inmunoglobulinas no son afectadas, ni otros genes de los linfocitos B. Las mutaciones ocurren a una frecuencia aproximada de una mutación por secuencia de región V por división celular, lo que es más de un millón de veces mayor que la frecuencia ordinaria de la mutación de un gen.

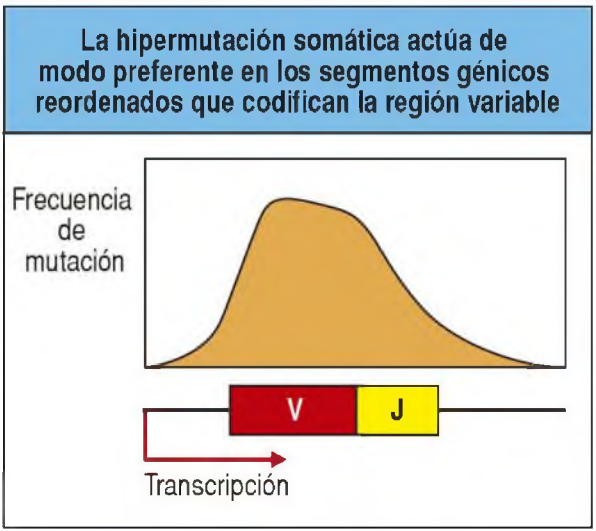


Figura 4-25. La hipermutación somática se dirige a los segmentos génicos reordenados que codifican regiones V de inmunoglobulina. Se ilustra la frecuencia de mutaciones en posiciones de la secuencia VJ reordenada (y sus alrededores) de un gen de cadena ligera expresado.

La hipermutación somática depende de la enzima **desaminasa de citidina inducida por activación (AID)**, la cual sólo es producida por linfocitos B en proliferación. La AID convierte la citosina del DNA monocatenario en uracilo, un componente normal del RNA pero no del DNA. La AID actúa durante la transcripción, cuando las dos cadenas de DNA del gen de inmunoglobulina se separan de forma temporal. Otras enzimas, que no son específicas de los linfocitos B sino que son componentes de vías generales de reparación y modificación de DNA, a continuación convierten el uracilo en cualquiera de las cuatro bases del DNA normal, lo que tiene el potencial de causar una mutación.

La hipermutación somática da origen a linfocitos B que portan moléculas

de inmunoglobulina mutantes en su superficie. Algunas de estas moléculas de inmunoglobulina mutantes tienen sustituciones en el sitio de unión al antígeno que incrementan su afinidad por el antígeno. Los linfocitos B que portan estos receptores de inmunoglobulina de alta afinidad mutantes compiten de manera más eficaz por la unión a antígenos y se seleccionan de manera preferente para madurar hasta plasmocitos secretores de anticuerpo. Los anticuerpos mutantes que emergen de esta selección no tienen una distribución aleatoria de sustituciones de aminoácidos. Los cambios se concentran en posiciones de las asas CDR de cadenas pesadas y ligeras que forman el sitio de unión a antígeno y hacen contacto directo con el antígeno (figura 4-26). A medida que procede la respuesta inmunitaria adaptativa a la infección, se producen anticuerpos de afinidad progresivamente mayor por el patógeno infectante, un fenómeno que se denomina **maduración de la afinidad**.

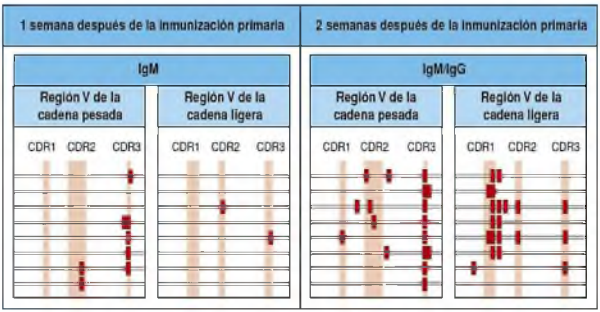


Figura 4-26. La variación casi aleatoria producida por la hipermutación somática permite la selección evolutiva de inmunoglobulinas variantes con mejores sitios de unión a antígeno. Se colectaron linfocitos B, una y dos semanas después de la inmunización con el mismo epítopo y se usaron para producir hibridomas secretores de anticuerpos monoclonales. Se determinaron las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera expresadas por las células de hibridoma. Cada línea representa un anticuerpo y las barras rojas representan posiciones de aminoácidos que difieren de la secuencia prototípica. Una semana después de la inmunización primaria, la mayoría de los linfocitos B producen IgM, la cual muestra alguna nueva variación de secuencia en la región V. Esta variación se limita a las CDR, que forman el sitio de unión al antígeno. Dos semanas después de la inmunización, están presentes tanto linfocitos B productores de IgG como productores de IgM, y sus anticuerpos muestran mayor variación que ahora implica las seis CDR del sitio de unión al antígeno.

La maduración de la afinidad es un proceso evolutivo en el cual las inmunoglobulinas variantes generadas de manera aleatoria experimentan selección de una mejor unión a un antígeno. Logra en unos pocos días lo que requeriría miles si no millones de años de evolución darwiniana clásica en un gen ordinario. Esta capacidad de evolución extraordinariamente rápida en inmunoglobulinas de unión a patógeno es un factor importante para que el sistema inmunitario humano siga el paso a los patógenos, cuya evolución en general es más rápida.

4-15 El cambio de isotipo produce inmunoglobulinas con diferentes regiones C pero idénticas especificidades de antígeno

La IgM es la primera clase de anticuerpo que se produce en una respuesta inmunitaria primaria. Mientras que la IgM de superficie del receptor del linfocito B es monomérica, la IgM efectora secretoria consta de un pentámero circular de los monómeros de inmunoglobulina en forma de Y (figura 4-27). Teniendo 10 sitios de unión a antígeno, la IgM se une vigorosamente a los patógenos de superficie con múltiples epítopos repetitivos, pero tiene limitaciones debido a su masa, sitio de unión de baja afinidad y convocatoria restringida de sus mecanismos efectores. Se producen anticuerpos con otras funciones efectoras mediante el proceso de **cambio de isotipo** o **cambio de clase**, en el cual un suceso recombinatorio de DNA adicional permite que la secuencia codificadora de la región V reordenada se utilice con otros genes C de cadena pesada. El cambio de isotipo, como la hipermutación somática, depende de AID y de modo similar sólo ocurre en linfocitos B que proliferan en respuesta a antígeno.

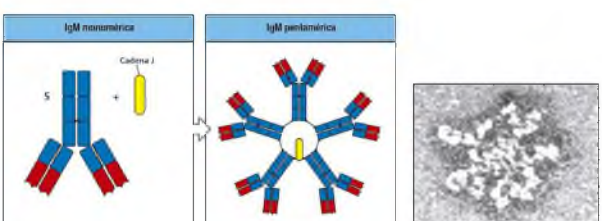


Figura 4-27. La IgM se secreta como un pentámero de monómeros de inmunoglobulina. Los dos recuadros de la izquierda son diagramas esquemáticos del monómero y el pentámero de IgM. El pentámero se mantiene unido gracias a un polipéptido llamado cadena J (del inglés *joint*, unión; no se le debe confundir con el segmento J). Los monómeros presentan enlaces disulfuro cruzados entre ellos y con la cadena J. El recuadro de la derecha es la micrografía electrónica de un pentámero IgM, con los monómeros dispuestos en un disco plano. La falta de una región de bisagra en el monómero de IgM hace a la molécula menos flexible en comparación con la de IgG, pero esto es compensado por el hecho de que el pentámero tiene cinco veces más sitios de unión a antígeno que la IgG. Al enfrentar un patógeno que tiene múltiples epítopos idénticos en su superficie, la IgM suele ser capaz de unirse a él con varios sitios de unión de manera simultánea. Micrografía (X 900 000) cortesía de K.H. Roux y J.M. Schiff.

El cambio de isotipo se realiza por recombinación dentro del grupo de genes C, la cual escinde el gen C expresado y coloca uno distinto en yuxtaposición con la secuencia de la región V ensamblada. De este modo, la especificidad antigénica del anticuerpo permanece sin cambio, aunque su isotipo cambia. Se muestra un ejemplo del cambio de isotipo de IgM (más IgD) a IgG1 en la figura 4-28. Flanqueando el lado 5' de cada gen C, con excepción del gen δ, hay secuencias altamente repetitivas que median la recombinación. Se denominan **secuencias de cambio** o **regiones de cambio**. El primer paso es el inicio de la transcripción del gen para la región C al cual cambiará la célula, en este caso $C_{\gamma 1}$ y su región de cambio flanqueante, $S_{\gamma 1}$. Entonces la enzima AID ataca las citosinas en las regiones de cambio $S_{\mu 1}$ y $S_{\gamma 1}$ para desaminarlas a uracilo (figura 4-28). A continuación, la enzima uracilo-DNA-glucosilasa (UNG) elimina el uracilo, dejando un nucleótido deficiente en una base. Una endonucleasa específica, APE1, escinde entonces este nucleótido abásico, lo cual deja una muesca en la cadena de DNA. Las muescas en ambas cadenas de DNA en las dos secuencias de cambio facilitan su recombinación, mediante la cual los genes μ, δ y Cγ3 se escinden como una molécula de DNA circular, lo que coloca la región V en yuxtaposición con el gen $C_{\gamma 1}$. Entonces se produce el mRNA para la nueva inmunoglobulina, como se describe en la Sección 4-9. El cambio de clase puede ocurrir entre la región de cambio μ y la de cualquier otro isotipo. También es posible el cambio de clase secuencial, por ejemplo de μ a γ1 a α1. El cambio de isotipo sólo ocurre durante una respuesta inmunitaria activa, y los patrones de dicho cambio son regulados por citocinas que secretan linfocitos T activados por antígeno.

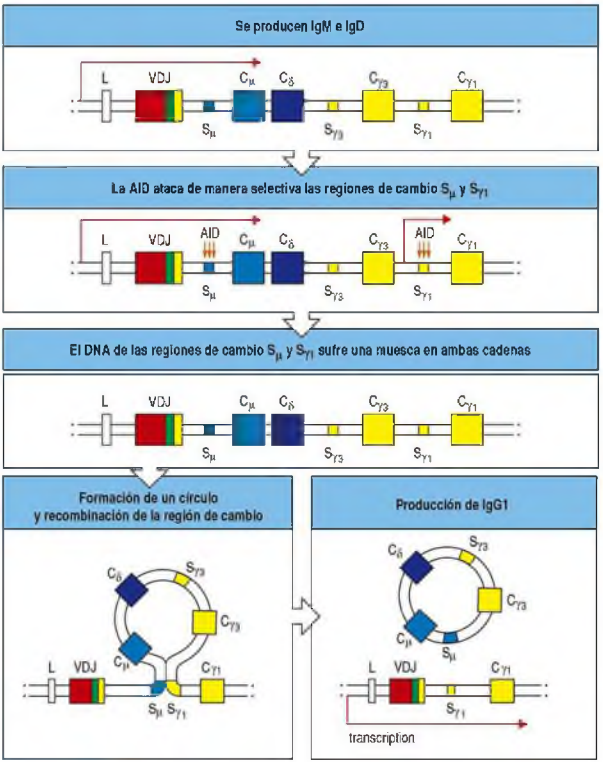


Figura 4-28. El cambio de isotipo implica la recombinación entre regiones de cambio específicas. Se encuentran secuencias de DNA repetitivas en el lado 5′ de cada uno de los genes C de la cadena pesada, excepto el gen δ. El cambio de isotipo de inmunoglobulina ocurre por recombinación entre estas regiones de cambio (S), con deleción del DNA intermedio. Las regiones de cambio son el blanco de la AID, que produce muescas en ambas cadenas del DNA. Estas muescas facilitan la recombinación entre las regiones de cambio, lo que ocasiona la escisión del DNA intermedio como un círculo no funcional de DNA y coloca los segmentos VDJ reordenados en yuxtaposición con un gen C distinto. El primer cambio que una clona de linfocitos B realiza es

del isotipo μ a otro. Se ilustra un cambio de μ a γ1. Después puede ocurrir el cambio ulterior a otros isotipos.

Al conocimiento de los mecanismos moleculares que subyacen al cambio de isotipo y la hipermutación somática ha contribuido el estudio de pacientes con deficiencias de las enzimas implicadas en la mutación y modificación del DNA en el gen de la región V y en las secuencias de cambio de los genes de la región C. En particular, los genes de inmunoglobulina en los linfocitos B de pacientes que carecen de un gen AID funcional no experimentan hipermutación somática o cambio de isotipo. Los únicos anticuerpos que estos pacientes producen son IgM de baja afinidad, las cuales se generan en mayores cantidades que en individuos normales. Por ello su trastorno se denomina **síndrome hiper-IgM**. El principal efecto de esta inmunodeficiencia es una susceptibilidad a infecciones por bacterias piógenas, en particular en senos nasales, oídos y pulmones. Suele ser posible terminar estas infecciones con anticuerpos, y prevenirlas con inyecciones regulares de inmunoglobulina intravenosa.

4-16 Los anticuerpos con diferentes regiones C tienen diferentes funciones efectoras

Las cinco clases de inmunoglobulinas humanas son IgA, IgD, IgE, IgG e IgM (véase la figura 4-5). IgG se divide en cuatro subclases (IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4), que se numeran en orden decreciente de abundancia relativa en el plasma, siendo IgG1 la más abundante (figura 4-29). IgA se divide en dos subclases (IgA1 e IgA2). Las cadenas pesadas de las subclases de IgA humana se designan α1 y α2, y las cadenas pesadas de las subclases de la IgG humana, γ1, γ2, γ3 y γ4. Las regiones C de las cadenas pesadas α, δ y γ están constituidas por tres dominios C, mientras que las cadenas pesadas μ y ε tienen cuatro (véase la figura 4-5). Cada dominio C es codificado por un exón separado en el gen C correspondiente. Se emplean exones adicionales para codificar la región de bisagra y el extremo carboxilo, dependiendo del isotipo. Las propiedades físicas de los isotipos de inmunoglobulina humana se presentan en la figura 4-29.

	Clase o subclase de inmunoglobulina								
	IgM	**IgD**	**IgG1**	**IgG2**	**IgG3**	**IgG4**	**IgA1**	**IgA2**	**IgE**
Cadena pesada	μ	δ	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4	α_1	α_2	ε
Peso molecular (kDa)	970	184	146	146	165	146	160	160	188
Concentración sérica (adulto promedio, mg/mL)	1.5	0.04	9	3	1	0.5	2.0	0.5	5×10^{-5}
Vida media en el suero (días)	5	3	21	20	7	21	6	6	3

Figura 4-29. Propiedades físicas de los isotipos de la inmunoglobulina humana. El peso molecular dado para la IgM es el del pentámero (figura 4-29), que es la forma predominante en el suero. El peso molecular dado para la IgA es el del monómero. También se producen grandes cantidades de IgA en la forma de dímero, que es la forma presente en las secreciones de las superficies mucosas.

Los anticuerpos ayudan a la eliminación de patógenos del cuerpo en varias maneras. Los **anticuerpos neutralizantes** desactivan patógenos o toxinas de manera directa e impiden que interactúen con células humanas. En el caso de un virus, por ejemplo, se unen a un sitio de éste que por lo regular se usa para ingresar a las células. Otra función de los anticuerpos es la opsonización, o sea el recubrimiento de los patógenos con una proteína

que facilita su eliminación (véase la sección 2-6). Las **opsoninas** comunes son anticuerpos y proteínas del complemento. Los patógenos opsonizados son ingeridos de modo más eficiente por los fagocitos, que tienen receptores para la región Fc de algunos anticuerpos y para determinadas proteínas del complemento. La activación del complemento por anticuerpos unidos a una superficie bacteriana también puede inducir la lisis directa de la bacteria. La IgM es el primer anticuerpo que se produce en una respuesta inmunitaria contra un patógeno. Es producida principalmente por células plasmáticas que residen en ganglios linfáticos, bazo y médula ósea, y circula en la sangre y la linfa. Al iniciarse una respuesta inmunitaria, la mayoría de los anticuerpos que se unen al antígeno son de baja **afinidad**, el término que los inmunólogos utilizan para describir la fuerza con la que un solo sitio de unión a antígeno de un anticuerpo se une al antígeno. En esta situación, se necesitan 10 sitios de unión a antígeno de IgM para cubrir a un patógeno con IgM. Aunque cada uno de los sitios de unión tiene un antígeno de baja afinidad, IgM elabora una unión cooperativa en múltiples sitios con el patógeno en que la unión general es fuerte y de hecho, irreversible. La fuerza global de unión en múltiples sitios es la **avidez** de un anticuerpo. Cuando se unen al antígeno, los sitios expuestos en la región constante de la IgM inician reacciones con el complemento que pueden destruir microorganismos de manera directa o facilitar su fagocitosis. Dado que la hipermutación somática origina anticuerpos de mayor afinidad por el antígeno, dos sitios de unión a antígeno son entonces suficientes para producir una unión fuerte. Por medio del cambio de isotipo es posible poner en acción diferentes funciones efectoras al tiempo que se preserva la especificidad de antígeno (figura 4-30).

Función/propiedades	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Opsonización	+	–	+++	+++	+++	+++	+++	–
Neutralización	–	–	+++	*	++	+	+	–
Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC)	–	–	++	–	++	–	–	–
Sensibilización de mastocitos	–	–	+	–	+	–	–	+++
Sensibilización de basófilos	–	+++		–	–	–	–	++
Activación de sistema de complemento	+++	–	++	+	+++	–	+	–
Transporte a través de epitelio	+	–	–	–	–	–	+++	–
Transporte a través de placenta	–	–	+++	+	++	++	–	–
Difusión a espacio extravascular	+/–	–	+++	+++	+++	+++	++ (monomérica)	+

Figura 4-30. Cada isotipo de inmunoglobulina humana tiene funciones especializadas y propiedades bien definidas. Las principales funciones efectoras de cada isotipo (+++) se resaltan en rojo oscuro; las funciones menores (++) se indican en rosa oscuro, y las funciones mínimas (+) se muestran en rosa claro. Otras propiedades se marcan de modo similar, y las concentraciones séricas medias se dan en el renglón inferior. La opsonización es la capacidad del anticuerpo mismo de facilitar la fagocitosis. Los anticuerpos que activan el sistema del complemento causan la opsonización de manera indirecta por la vía del complemento. Las propiedades de IgA1 e IgA2 son similares; se dan aquí las de IgA1. *IgG2 actúa como una opsonina en presencia de una variante genética de su receptor Fc fagocítico, que se encuentra en alrededor de 50% de las personas caucásicas. Células NK, células asesinas naturales.

La IgA monomérica es producida por células plasmáticas en ganglios linfáticos, bazo y médula ósea, y se secreta en el torrente sanguíneo. La IgA también puede producirse como un dímero, constituido por dos monómeros unidos por una cadena J idéntica a la propia de la IgM pentamérica (figura 4-31). La IgA dimérica se produce principalmente en los tejidos linfáticos subyacentes a superficies mucosas y es el anticuerpo que se secreta en la luz intestinal; también es el principal anticuerpo en otras secreciones, como la leche, saliva, sudor y lágrimas. La superficie mucosa del tubo digestivo proporciona una extensa superficie de contacto entre el cuerpo humano y el ambiente, y los procesos de transporte implicados en la captación del alimento lo hacen vulnerable a la infección. En total, se produce más IgA que cualquier otro isotipo. Parte de ella se dirige contra los microorganismos residentes que colonizan las superficies mucosas, manteniendo su población bajo control.

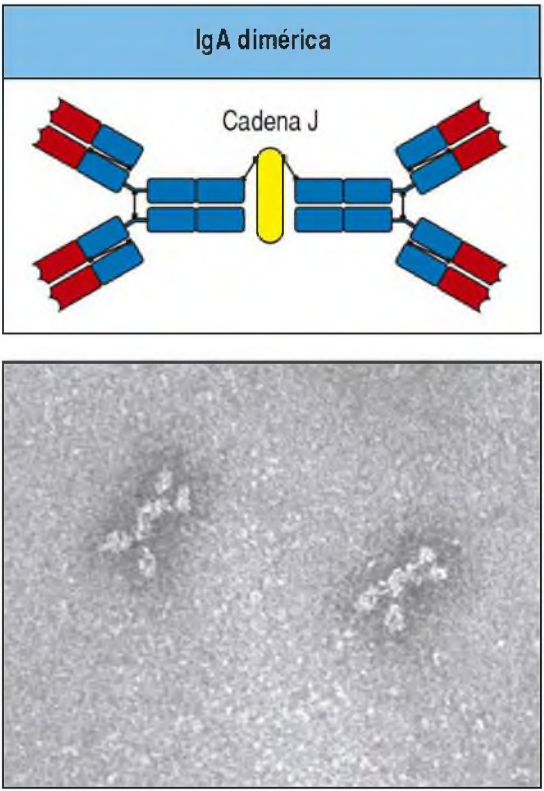


Figura 4-31. Las moléculas de IgA pueden formar dímeros. En el tejido linfático mucoso, la IgA se sintetiza como un dímero en asociación con la misma cadena J que se encuentra en la IgM pentamérica. En la IgA dimérica, los monómeros tienen enlaces disulfuro con la cadena J, pero no entre sí. El recuadro inferior es una micrografía electrónica de IgA dimérica. Micrografía (X 900 000) cortesía de K. H. Roux y J.M. Schiff.

La clase IgE de anticuerpos está especializada en convocar las funciones efectoras de mastocitos en el epitelio, eosinófilos activados presentes en superficies mucosas, y basófilos en la sangre. Estos tipos celulares portan un receptor de alta afinidad que se une a IgE en ausencia de antígeno. La presencia de antígeno, que se une a IgE, induce intensas reacciones físicas e inflamatorias capaces de expulsar y destruir parásitos infestantes. En países en que las infestaciones parasitarias son raras, el principal impacto de la respuesta de IgE consiste en las alergias y el asma que resultan cuando se produce IgE contra antígenos por lo demás innocuos.

Aunque el gen δ carece de la región de cambio convencional, se utiliza una región de cambio críptica entre los genes μ y δ para producir linfocitos B que elaboran IgD como su única inmunoglobulina secretada. Estos linfocitos B se concentran en las vías respiratorias superiores del árbol bronquial, sobre todo en las amígalas, y elaboran anticuerpos que interactúan con las bacterias respiratorias patógenas y comensales. Los basófilos tienen un receptor de alta afinidad que se une a IgD en ausencia de antígeno, que es diferente del receptor IgE. Cuando el antígeno está presente y se une a IgD desencadena basófilos para organizar una respuesta inmunitaria local que elimina a las bacterias.

La IgG es el anticuerpo más abundante en los líquidos corporales internos, incluidas sangre y linfa. Al igual que la IgM, se produce sobre todo en ganglios linfáticos, bazo y médula ósea, y circula en la linfa y en la sangre. La IgG es más pequeña y más flexible que la IgM, propiedades que le dan fácil acceso a antígenos en el espacio extracelular de tejidos dañados e infectados. Una característica clave de la molécula IgG que contribuye a su potencia y versatilidad es la flexibilidad conformacional. Esto permite que los sitios de unión a antígeno en los dos Fabs y los sitios de unión efectores en Fc se muevan de una forma parcialmente independiente y asuman una amplia variedad de posiciones distintas entre sí (figura 4-32). Esta flexibilidad, debida sobre todo a la región de bisagra, mejora en gran medida la probabilidad de que la molécula IgG pueda unirse de forma simultánea a dos antígenos en la superficie de un patógeno y a las moléculas efectoras como el componente C1 del complemento (véase la sección 3-12) y a los **receptores Fc** de los fagocitos, los receptores de superficie celular que unen las porciones Fc de los anticuerpos.

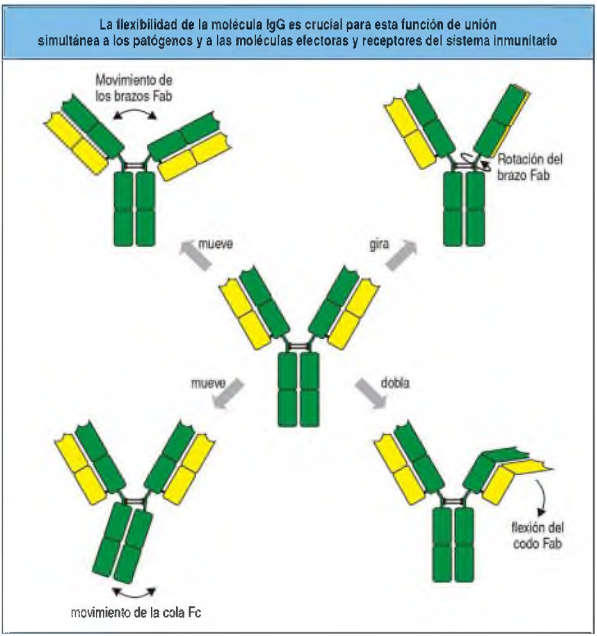


Figura 4-32. IgG es una molécula muy flexible. La parte más flexible de la molécula IgG es la bisagra, que permite que los brazos Fab se muevan y giren con lo que acomodan al anticuerpo para orientarse a los epítopos en las superficies del patógeno. Añadiendo a la flexibilidad en el antígeno de unión está el 'codo' dentro de Fab que permite que los dominios variables se doblen con relación a los dominios constantes. De forma simular, el movimiento de la cola Fc permite que las moléculas IgG que se han unido al antígeno para acomodar la unión de C1q y otras moléculas efectoras. Se muestra una molécula de la subclase IgG_1, la que ha representado a IgG en las figuras a lo largo de todo el libro.

4-17 Las cuatro subclases de IgG tienen funciones complementarias y diferentes

Para la IgG, las ventajas de una bisagra flexible se contrarrestan por la susceptibilidad de esta parte ligeramente doblada de la cadena pesada a la escisión proteolítica, que compromete la función de IgG al separar a Fc de Fabs. En respuesta a estas presiones conflictivas, las cuatro subclases diferentes de IgG –IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 han evolucionado. Difieren en la región constante de la cadena pesada y muchas de las diferencias están en la bisagra (figura 4-33).

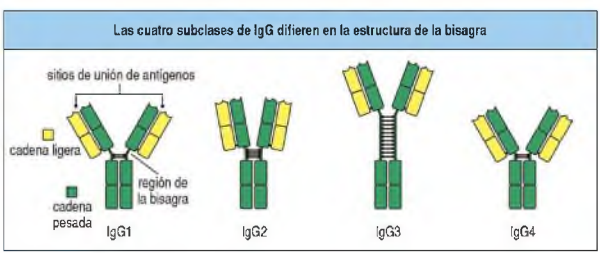


Figura 4-33. Diferentes estructuras de bisagras distinguen las cuatro subclases de IgG. Se muestran las longitudes relativas de las bisagras y el número de enlaces disulfuro en la bisagra que enlaza las dos cadenas pesadas. No se muestran otras diferencias en la secuencia de aminoácidos, en especial residuos de glicina y prolina que influyen sobre la flexibilidad de la bisagra.

Algunas de las diferencias funcionales entre las subclases de IgG se enlistan en la figura 4-34. IgG1 es la más abundante y versátil de las cuatro subclases y es intermedia en cuanto a flexibilidad, susceptibilidad a proteólisis y capacidad para activar el complemento. Es muy versátil y constituye la mayor parte del anticuerpo elaborado contra antígenos proteínicos. En la IgG2, la segunda subclase más abundante, la bisagra tiene una longitud similar a la de IgG1 pero contiene enlaces disulfuro adicionales que reducen la flexibilidad, la susceptibilidad a la proteólisis y la capacidad para activar el complemento. IgG2 se elabora de forma preferencial contra antígenos de carbohidratos altamente repetitivos de superficies microbianas, que exigen menos flexibilidad del anticuerpo.

Consistente con esta función para IgG2, las infecciones con bacterias encapsuladas están mal controladas en individuos que tienen deficiencia de IgG2 (véase la figura 4-34).

	Subclase IgG			
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Proporción de IgG total (%)	45–75	16–48	2–8	1–12
Longitud de la bisagra de la cadena pesada (aminoácidos)	15	12	62	12
Número de enlaces de disulfuro en la bisagra	2	4	11	2
Susceptibilidad de la bisagra a la escisión proteolítica	+ +	+	+ + +	+
Vida media en suero (días)	21	21	7	21
Capacidad para activar el sistema de complemento	+ +	+	+ + +	+
Respuesta a los antígenos proteínicos	+ +	+	+ +	+
Respuesta a los antígenos de carbohidratos	+	+ +	–	–
Respuesta a los alérgenos	+	–	–	+ +

Figura 4-34. Las cuatro subclases de IgG tienen funciones diferentes y complementarias.

De las cuatro subclases de IgG, IgG3 es la que mejor activa el complemento. Difiere de otras subclases al tener una región de bisagra mucho más grande: cuatro veces la longitud de la bisagra de IgG1- La bisagra larga confiere a IgG3 más flexibilidad para unirse a los antígenos y también hace que Fc sea más accesible para unirse a C1. Estas dos cualidades contribuyen a su activación superior del complemento. La desventaja de la bisagra larga es que IgG3 es particularmente susceptible a la escisión por proteasas, como se refleja en su vida media en la circulación, que es la tercera parte de las otras tres subclases (véase la figura 4-29). La deficiencia de IgG3 se relaciona con infección recurrente que conduce a enfermedad pulmonar crónica.

Al unirse a patógenos y activar el complemento, las subclases IgG1, IgG2 e IgG3 de anticuerpos facilitan la actividad de las células fagocíticas y aumentan la inflamación en el sitio de infección. En contraste, IgG4, la subclase menos abundante de IgG, tiene una región Fc que no activa el complemento debido a su unión deficiente a C1q. Algo que diferencia aún

más la molécula de IgG4 es su capacidad única para intercambiar un módulo compuesto de una cadena pesada y una cadena ligera con la de otra molécula IgG4. Debido a la frecuencia con que esto ocurre, la mayoría de las moléculas IgG4 tienen dos cadenas pesadas diferentes, dos cadenas ligeras diferentes y dos sitios de unión a antígeno de especificidad diferentes (figura 4-35). Esto significa que IgG4 es funcionalmente monovalente y sólo puede obstaculizar a los patógenos mediante un mecanismo de neutralización. Todas estas propiedades hacen que IgG4 tenga efectos antiinflamatorios. En individuos alérgicos, las concentraciones de IgG4 están elevadas con frecuencia, así como las de IgE. Cuando IgG4 se une a un alérgeno puede bloquear la unión de IgE y también reducir la gravedad de la reacción alérgica. Así, la función de IgG4 parece ser aplacar la respuesta inmunitaria.

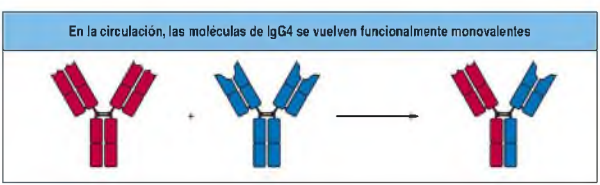


Figura 4-35. IgG4 está presente en la circulación en una forma funcionalmente monovalente. Al igual que otras subclases IgG, IgG4 se sintetiza en una forma que tiene dos cadenas pesadas, dos cadenas ligeras y dos sitios de unión a antígenos idénticos. Sin embargo, a diferencia de otras IgG, las moléculas de IgG4 pueden interactuar en la circulación e intercambiar una cadena pesada y su cadena ligera relacionada. Debido a esta propiedad, la mayoría de las moléculas IgG4 en la circulación tienen dos sitios de unión a antígeno distintos. Así, sólo interactúan con un patógeno o una proteína antigénica a través de un sitio de unión.

Antes de que se entendiera bien la reacción de intercambio única de IgG4, IgG4 se consideró el mejor isotipo para usarse con un anticuerpo monoclonal terapéutico debido a que minimizaría los efectos dañinos de la inflamación. La monovalencia de IgG4 es, sin embargo, una desventaja en un anticuerpo terapéutico, debido a que su fuerza eficaz de unión es menor que la de IgG bivalente. La forma de superar este problema es mutar la región CH3 de IgG4, de modo que ya no pueda intercambiar sitios de unión, pero preserva su débil activación de complemento.

Resumen

Las inmunoglobulinas de membrana de las clases IgM e IgD sirven como receptores de antígeno, o receptores del linfocito B virgen maduro. Cuando un patógeno se une a un receptor de linfocito B, la célula recibe señales que inducen la proliferación celular y la diferenciación de algunos de los linfocitos B resultantes en plasmocitos. Aunque no tienen inmunoglobulina en su superficie, las células plasmáticas secretan abundante anticuerpo IgM soluble y algo de IgD. Este cambio en la producción de inmunoglobulina de membrana a anticuerpo secretorio es causado por un empalme alternativo de mRNA de cadena pesada, que elimina la secuencia que codifica el ancla transmembrana hidrófoba. Otros miembros de la clona de linfocitos B en proliferación son sujetos a hipermutación somática, que introduce mutaciones en todas las regiones V de cadena pesada y ligera. Después de la hipermutación, los linfocitos B que portan inmunoglobulinas de superficie celular con la máxima afinidad por antígeno son seleccionados para convertirse en células plasmáticas. A medida que aumenta la afinidad por anticuerpo, la dependencia de la IgM pentamérica respecto de una fuerte unión a antígeno se relaja. Entonces resulta ventajoso suspender la producción de IgM y cambiar la inmunoglobulina a otro isotipo, ya sea IgG, IgE, IgA o IgD, que tiene funciones efectoras más acordes al tipo de patógeno infectante y el sitio anatómico de infección. Este proceso de cambio de isotipo se realiza mediante un cambio ulterior del gen de cadena pesada expresado, en el cual el segmento VDJ reordenado se desplaza para acercarse a una "nueva" región C, con escisión de μ y los genes C participantes. Tanto la hipermutación somática como el cambio de isotipo dependen de la citidina desaminasa inducida por activación (AID), una enzima altamente específica de la inmunidad adaptativa que sólo es producida por linfocitos B en proliferación en respuesta al antígeno.

Resumen del capítulo 4

La principal función de los linfocitos B es producir anticuerpos, inmunoglobulinas secretorias que se unen con fuerza a agentes infecciosos y los marcan para su destrucción o expulsión. Cada anticuerpo es altamente específico para su antígeno correspondiente; el repertorio de anticuerpos de cada persona es enorme porque está formado por muchos millones de anticuerpos distintos que pueden unirse a una amplia variedad de antígenos diferentes. Los anticuerpos también pueden dividirse en cinco clases estructurales distintas –IgM, IgG, IgD, IgA e IgE– con diferentes funciones en la respuesta inmunitaria. En este capítulo se presentó un panorama general de la estructura y función de la molécula del anticuerpo y de los mecanismos genéticos inusuales que crean esta diversidad en su especificidad y función efectora. Dentro de una molécula de anticuerpo, las regiones V que se unen al antígeno están separadas físicamente de la región C que interactúa con moléculas y células efectoras del sistema inmunitario, como complemento, fagocitos y otros leucocitos. La unión a antígeno es la propiedad de los dominios V pareados de las cadenas pesadas y ligeras, que pueden formar un número casi ilimitado de diferentes sitios de unión con complementariedad estructural para una enorme gama de moléculas. Los genes de inmunoglobulina (cadena pesada, cadena ligera κ y cadena ligera λ) sólo se expresan en linfocitos B, y su expresión implica un proceso inusual de reordenamiento del DNA en el cual la recombinación de DNA somático ensambla una secuencia codificadora de la región V a partir de grupos de segmentos génicos que están presentes en el gen antes de ser reordenado. La selección aleatoria de segmentos génicos para ensamblaje crea gran parte de la diversidad colectiva de sitios de unión al antígeno. Las proteínas específicas de linfocito y enzimas ubicuas de reparación y recombinación del DNA intervienen en la maquinaria de recombinación. La imprecisión es inherente a algunas de sus reacciones, lo que crea diversidad adicional en las uniones entre segmentos génicos. En un linfocito B individual, sólo un gen de cadena pesada reordenado y un gen de cadena ligera reordenado se hacen funcionales, lo cual asegura que cada linfocito B exprese inmunoglobulina de una sola especificidad. La serie de reordenamientos génicos que da por resultado la producción de IgM unida a membrana, la primera inmunoglobulina que se produce, se resume en la figura 4-36.

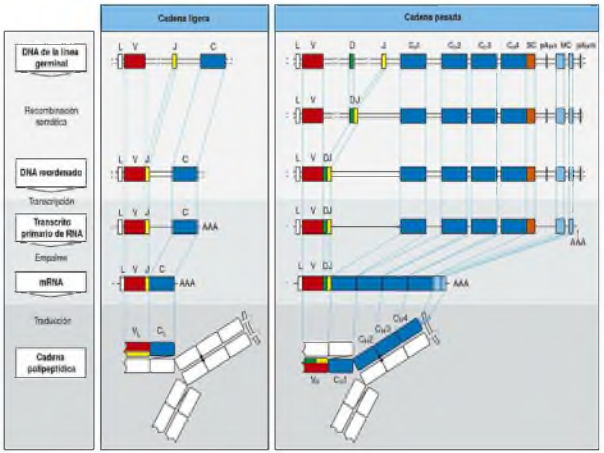


Figura 4-36. Reordenamiento génico y síntesis de IgM de superficie celular en los linfocitos B. Antes de que los genes de cadena ligera (recuadro central) y pesada (recuadro de la derecha) de inmunoglobulina puedan expresarse, es necesario que los reordenamientos de segmentos génicos produzcan exones que codifiquen las regiones V. Una vez que esto se ha logrado, los genes se transcriben para formar transcritos primarios que contienen tanto exones como intrones. Estos últimos se empalman para producir mRNA que se traducen en cadenas ligeras κ o λ y cadenas pesadas μ, que se ensamblan dentro de la célula y se expresan como IgM de membrana en la superficie celular. En el recuadro de la izquierda se señalan las principales etapas de la biosíntesis de las cadenas pesada y ligera.

En los linfocitos B maduros, la inmunoglobulina de membrana funciona como el receptor específico para antígeno; al encontrar antígeno, el linfocito B es estimulado para proliferar y diferenciarse en células plasmáticas que secretan anticuerpos de la misma especificidad que la inmunoglobulina de membrana. Esto asegura que una respuesta inmunitaria se dirija sólo contra el patógeno invasor o el antígeno inmunizante. Cuando un linfocito B es estimulado por su antígeno específico, un mecanismo de hipermutación somática introduce mutaciones puntuales en el DNA de la región V reordenada, lo cual diversifica la clona de linfocitos B en proliferación. La ulterior selección

de linfocitos B por antígeno aumenta la fuerza de unión global de los anticuerpos al antígeno. Así, la diversidad de anticuerpos se debe en parte a una variación hereditaria que se codifica en el genoma y en parte a la diversidad no hereditaria que se desarrolla en los linfocitos B durante el lapso de la vida de un individuo. El primer anticuerpo que se produce después de un encuentro con un antígeno siempre es IgM. A medida que procede la respuesta inmunitaria, el proceso de cambio de isotipo reordena más el gen de cadena pesada que se expresa, de modo que la proteína producida tiene la misma región V, pero diferente región C. El efecto funcional del cambio de isotipo es producir moléculas de anticuerpo con la misma especificidad de antígeno, pero diferentes funciones efectoras: IgG, IgA e IgE. Los cambios en los genes de inmunoglobulina que ocurren en toda la vida de un linfocito B se resumen en la figura 4-37.

Cambios en los genes de la inmunoglobulina que ocurren durante la vida de un linfocito B

	Suceso	Mecanismo	Permanencia del cambio en el genoma del linfocito B
1	Ensamblaje de la región V a partir de fragmentos génicos	Recombinación somática del DNA genómico	Irreversible
2	Generación de diversidad de unión	La imprecisión en la unión de los segmentos de DNA reordenados agrega nucleótidos que no son de la línea germinal (P y N) y elimina nucleótidos de la línea germinal	Irreversible
3	Ensamblaje de elementos de control de la transcripción	El ensamblaje de la región V acerca entre sí el promotor y el intensificador	Irreversible
4	Activación de la transcripción, con coexpresión de IgM e IgD de superficie	Se emplean dos patrones de empalme y procesamiento del RNA	Irreversible
5	La síntesis cambia de Ig de membrana a anticuerpo secretorio	Se emplean dos patrones de empalme y procesamiento del RNA	Irreversible
6	Hipermutación somática	Mutación puntual del DNA genómico	Reversible y regulada
7	Cambio de isotipo	Recombinación somática del DNA genómico	Reversible y regulada

Figura 4-37. Cambios en los genes de inmunoglobulina que ocurren en el transcurso de la vida de un linfocito B.

Preguntas

4-1 El sitio de unión a antígeno de una inmunoglobulina se forma a partir de

a. Las regiones V de exclusivamente las cadenas ligeras
b. Las regiones C de exclusivamente las cadenas pesadas
c. Regiones V pareadas de una sola cadena pesada y una sola cadena ligera
d. Regiones V pareadas de dos cadenas ligeras
e. Regiones C pareadas de dos cadenas pesadas

4-2 Cuando la IgE se escinde con una proteasa que se dirige a la región de bisagra, ¿cuál de los siguientes elementos se genera?

a. Dos fragmentos Fab y un fragmento Fc
b. Dos fragmentos Fc y dos fragmentos Fab
c. Fragmentos Fc que unen antígeno
d. Fragmentos Fab que facilitan la función efectora del anticuerpo
e. Una forma de anticuerpo unido a la membrana

4-3 Empareje el término de anticuerpo en la Columna A con sus características correctas en la Columna B. Use cada respuesta sólo una vez.

Columna A	**Columna B**
a. Cadena ligera	1. La parte del anticuerpo que une antígeno
b. Región hipervariable	2. Contribuye con alrededor de 50 kDa al peso molecular general de IgG
c. Región constante	3. Comprende las cadenas β y asas que no participan en la unión de antígeno
d. Cadena pesada	4. La región más conservada de la molécula con variación limitada entre anticuerpos
e. Región marco	5. Ubicado dentro de un dominio V y varía en gran medida entre diferentes anticuerpos
f. Dominio V	6. Se empareja con la parte aminoterminal de una cadena pesada para formar uno de los dos brazos de un anticuerpo

4-4 Un epítopo proteínico que se forma como resultado del plegamiento tridimensional de la proteína, y que se destruye si la proteína se desnaturaliza se conoce como un epítopo _____.

a. Lineal
b. Multivalente
c. Conformacional
d. De complementariedad
e. Marco estructural

4-5 El número de eventos enlistados abajo participan en la generación de diversidad de la unión. Colóquelos en orden cronológico.

a. Las cadenas de DNA se emparejan, y los nucleótidos no emparejados se eliminan por actividad de la exonucleasa
b. Los nucleótidos P se generan después de hacer una muesca a una cadena de DNA
c. La polimerasa de DNA llena los espacios y la ligación de DNA forma una unión de codificación
d. El complejo RAG escinde el RSS de heptámero y se forman horquillas de DNA
e. La transferasa de desoxinucleotidil terminal añade nucleótidos N al extremo 3' de la región de nucleótidos P

4-6 ¿Cuál de las siguientes declaraciones en relación con el proceso de empalme diferencial de los transcriptos de RNA primario que codifican las inmunoglobulinas es incorrecta?

a. No requiere del reacomodo de las secuencias de DNA genómico
b. Es subyacente a la producción tanto de IgM unida a membrana e IgG en linfocitos B vírgenes
c. Es el mecanismo que participa en el cambio de isotipos
d. Ocurre durante la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas, cuando los anticuerpos se producen en su forma secretoria
e. Permite la producción de diferentes tipos de proteínas que se originan del mismo transcripto de RNA

4-7 ¿Cuál de las siguientes recombinaciones no se permite durante la

recombinación somática en los *locus* de inmunoglobulinas de cadena ligera y cadena pesada?

a. D_H:J_H
b. V_λ:J_λ
c. D_κ:V_H
d. V_H:J_H
e. V_H:D_H

4-8 ¿Cuál de los siguientes no contribuye a generar la diversidad de las especificidades de unión a antígeno entre inmunoglobulinas?

a. Hipermutación somática
b. Combinación aleatoria de cadenas ligeras y pesadas
c. Recombinación somática
d. Citidina desaminasa inducida por activación (AID)
e. Empalme alternativo de los transcriptos de RNA de cadena pesada

4-9 El fenómeno de exclusión alélica asegura que los linfocitos B

a. Sólo usen un segmento V, D y J durante la recombinación somática
b. Expresen sólo un tipo de cadena pesada y un tipo de cadena ligera
c. No se sometan a empalme alternativo hasta que inicie la proliferación celular
d. No secreten anticuerpos hasta que se encuentra al antígeno
e. Realicen maduración de afinidad dirigida a las cadenas pesadas y no a las cadenas ligeras
f. Derivados de linfomas de células B sean heterogéneos

4-10

A. ¿Cuál de las subclases de IgG es más eficaz para activar el complemento?
B. Explique por qué
C. ¿Cuál es la menos eficaz y por qué?

4-11 Empareje el anticuerpo en la Columna A con su descripción o función en la Columna B. Puede haber más de una respuesta para cada anticuerpo.

Columna A	Columna B
a. IgA	1. Opsonina
b. IgD	2. Activación del complemento
c. IgE	3. Transporte a través de la placenta
d. IgG	4. Más abundante en el suero
e. IgM	5. Más abundante en las secreciones mucosas (por ejemplo, calostro)
	6. Sensibilización de los mastocitos
	7. Sensibilización de los basófilos
	8. Sensibilización para su eliminación por células NK
	9. Se hace más en el organismo que cualquier otro anticuerpo
	10. Menos abundante en el suero

4-12 Los anticuerpos monoclonales humanizados se describen mejor como

a. Anticuerpos creados en ratones en que los genes del anticuerpo murino se han sustituido con sus equivalentes humanos
b. Anticuerpos humanos en que las asas CDR han sido sustituidas por CDR derivados de ratón de la especificidad deseada
c. Anticuerpos elaborados en cultivo por hibridomas humanos
d. Anticuerpos que contienen regiones Fab murinas tanto de cadenas pesadas como ligeras y regiones Fc humanas
e. Anticuerpos que contienen regiones Fab humanas tanto de cadenas pesadas y ligeras y regiones Fc murinas

4-13 ¿Cuál de las subclases IgG consideraría que fue en principio más deseable para usarse como un anticuerpo monoclonal terapéutico y por qué? ¿Existe cualquier desventaja de usar esta subclase y cómo podría superarse?

4-14 ¿Cuál de las siguientes declaraciones puede explicar mejor el por qué el sistema inmunitario puede seguir elaborando anticuerpos después del tratamiento con el anticuerpo anti-CD20 rituximab?

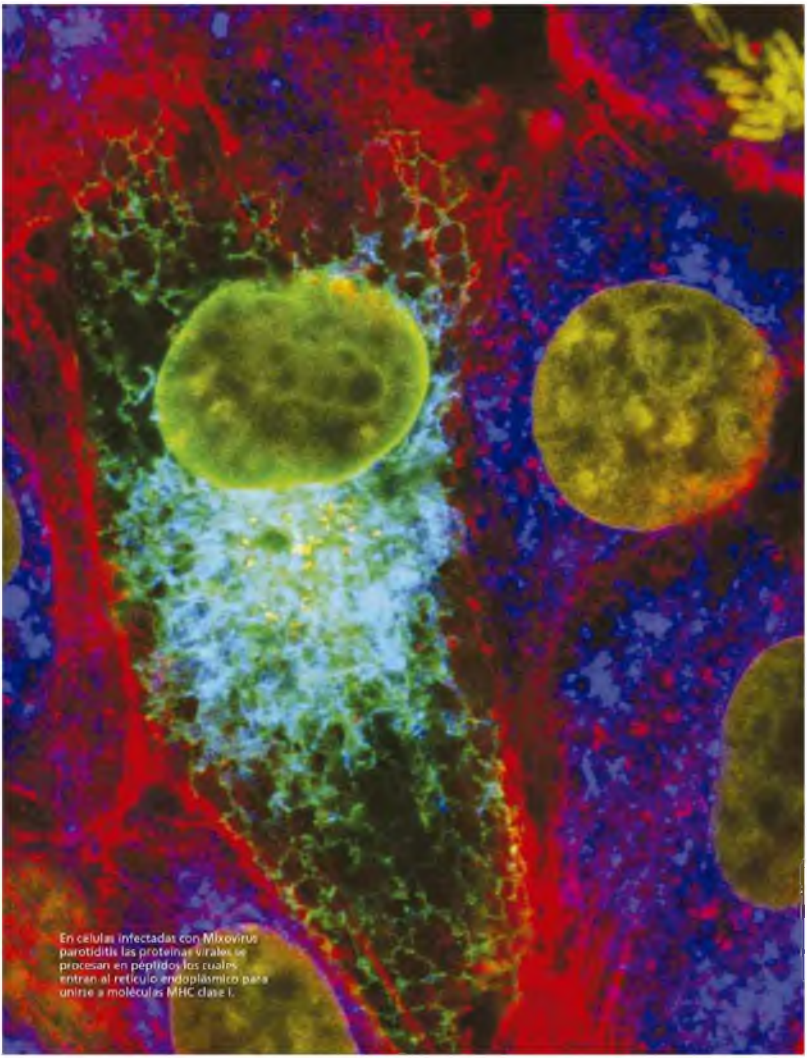
a. Los nuevos linfocitos B positivos a CD20 se reconstituyen tan rápido que la concentración de anticuerpos durante y después del tratamiento no está afectada
b. Rituximab estimula la proliferación de linfocitos B, por lo que durante un periodo breve después de su administración hay en realidad un incremento en la concentración de anticuerpos
c. Rituximab es un anticuerpo monoclonal murino y por lo tanto su región Fc es incapaz de unirse a los receptores de superficie en las células NK humanas que se unen a Fc
d. Las células plasmáticas no expresan CD20 en su superficie celular, y la producción de anticuerpos por estas células sigue sin restricciones
e. Rituximab estimula la producción de anti-anticuerpos, lo que conduce a su rápida eliminación por el cuerpo

4-15 Javier Caballero, de tres semanas de edad, es llevado a la sala de urgencias con un exantema escamoso brillante que desarrolló por primera vez en las piernas y se ha ido extendiendo al tronco y la cara. También presentaba ampollas en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Los padres de Javier informaron que sus heces eran más sueltas de lo esperado, y se había acumulado una gran cantidad de pus amarillo alrededor de sus párpados inflamados, además de presentar signos de candidosis oral. Las pruebas revelaron que el recuento linfocítico de Javier era de sólo 8% de linfocitos totales (normal = 50%), todas las inmunoglobulinas estaban marcadamente reducidas excepto por IgE y no se detectaba sombra tímica en las placas torácicas. También se detectó eosinofilia. Se informó a los padres que Javier tenía una forma autosómica recesiva de inmunodeficiencia combinada grave (SCID) conocida como síndrome de Omenn, que afecta el desarrollo tanto de los linfocitos B como los linfocitos T. Se recomendó un trasplante de médula ósea; sin embargo, Javier murió por insuficiencia respiratoria debido a una infección bacteriana oportunista. Estos antecedentes son consistentes con una deficiencia genética de:

a. Defensinas α y β
b. Citidina desaminasa inducida por activación (AID)
c. MHC clase 1
d. RAG-1 o RAG-2
e. Receptores tipo Toll

4-16 Alicia Arreola, una niña de 3 años de edad con neumonía, temperatura corporal de 40.8 °C, 42 respiraciones por minuto (normal 20), y saturación de oxígeno en la sangre de 90% (lo normal es más de 98%) se ingresó al hospital. Los ganglios linfáticos en su cuello y axilas presentaban aumento de tamaño y las radiografías confirmaron inflamación del lóbulo inferior del pulmón derecho. Sus antecedentes médicos revelaron dos episodios previos de neumonía y seis infecciones del oído medio que se trataron exitosamente con antibióticos. Un cultivo mostró *Haemophilus influenzae*. Las pruebas en sangre indicaron concentraciones elevadas de IgM por arriba de lo normal, en tanto que no se detectaron IgA e IgG. Su padre tenía concentraciones normales de IgA, IgG e IgM en suero. ¿Cuál de los siguientes es más probable que cause sus síntomas?

a. Leucemia linfoblástica aguda
b. Deficiencia de IgA
c. Gammaglobulinemia ligada a X
d. Inmunodeficiencia combinada grave
e. Síndrome de hiper-IgM ligada a X
f. Deficiencia de AID
g. Mieloma



En células infectadas con Mixovirus parotiditis las proteínas virales se procesan en péptidos los cuales entran al retículo endoplásmico para unirse a moléculas MHC clase I.

Capítulo 5

Reconocimiento del antígeno por linfocitos T

Al igual que los linfocitos B, los linfocitos T –o células T– reconocen al antígeno y se unen a él a través de receptores específicos de antígeno altamente variables. Mientras que la función de los linfocitos B es producir anticuerpos (véase el capítulo 4), los linfocitos T tienen funciones más diversas, las cuales implican interacciones con otras células. Los mismos principios básicos subyacen al reconocimiento de antígeno por linfocitos B y T, pero debido a las funciones distintas de ambos, existen importantes diferencias entre ellos, en particular en el tipo de antígeno que reconocen.

En la primera parte de este capítulo se describe la estructura del receptor antigénico del linfocito T y los mecanismos que generan su especificidad y diversidad antigénicas. El receptor de antígeno del linfocito T suele llamarse simplemente **receptor del linfocito T** o **TCR**. Éste tiene mucho en común con las inmunoglobulinas. Ambos tienen estructura similar, se producen como resultado de reordenamiento génico, y son muy variables y diversos en su especificidad de antígeno. Como en el caso de los linfocitos B, cada clona de linfocitos T expresa una sola especie de receptor de antígeno y, por tanto, diferentes clonas poseen diferentes y únicas especificidades antigénicas. Esta distribución clonal de diversos receptores del linfocito T se produce por mecanismos genéticos similares a los que generan inmunoglobulinas durante el desarrollo de los linfocitos B.

Los antígenos reconocidos por linfocitos T son muy distintos de los reconocidos por inmunoglobulinas, que se unen a epítopos de una amplia gama de moléculas intactas, como proteínas, carbohidratos y lípidos. Estos tipos de epítopo están presentes en las superficies de bacterias, virus y parásitos, y también en toxinas proteínicas solubles. En contraste, los receptores del linfocito T reconocen y fijan principalmente antígenos peptídicos, que se derivan de las proteínas de los patógenos.

Las funciones efectoras de los linfocitos T, en contraste con la de los linfocitos B, se realiza a través de interacciones específicas de antígeno con otras células del cuerpo. Esto se refleja en el tipo de antígeno que los receptores del linfocito T reconocen. Sólo reconocen una estructura compuesta sobre la superficie de la célula humana, que consiste de un

antígeno peptídico derivado de un patógeno que está unido a una glucoproteína humana conocida como molécula MHC. Por tanto, el ligando para un receptor del linfocito T no es sólo un antígeno peptídico, sino la combinación de péptido y molécula MHC en una superficie celular. En la segunda parte del capítulo se analizan las vías de procesamiento del antígeno por las cuales los péptidos derivados de las proteínas de microorganismos infectantes se unen a moléculas MHC y se exhiben en superficies celulares.

Los genes que codifican las moléculas MHC se agrupan en la región cromosómica llamada **complejo principal de histocompatibilidad (MHC)**. Algunos de los genes para las proteínas MHC son altamente **polimórficos** -esto es, hay numerosas variantes distintas de estos genes y por lo tanto de las moléculas MHC que codifican, en la población humana. En el trasplante clínico de órganos y tejidos, las diferencias entre las moléculas MHC de donador y receptor son la principal causa de incompatibilidad tisular y rechazo del trasplante. En la tercera parte del capítulo se abordan el MHC mismo y las implicaciones inmunológicas del excepcional polimorfismo genético de los genes MHC.

Diversidad de los receptores del linfocito T

El receptor del linfocito T es una glucoproteína unida a la membrana que se asemeja de cerca a un brazo de unión a antígeno individual de una molécula de inmunoglobulina. Está formado por dos diferentes cadenas polipeptídicas y tiene un sitio de unión a antígeno. Los receptores del linfocito T siempre están unidos a la membrana celular y no presentan formas secretorias, como en el caso de las inmunoglobulinas. Al igual que éstas, cada cadena tiene una región variable, que se une al antígeno, y una región constante. Durante el desarrollo de los linfocitos T, el reordenamiento génico produce variabilidad de secuencia en las regiones variables del receptor del linfocito T por los mismos mecanismos utilizados por los linfocitos B para producir las regiones variables de las inmunoglobulinas. Sin embargo, después de que el linfocito T es estimulado por el antígeno, no ocurre cambio adicional en el receptor, y por tanto, tampoco se produce el equivalente de la hipermutación somática del sitio de unión a antígeno ni del cambio de isotipo de la región constante que ocurren en las inmunoglobulinas (véase el capítulo 4). Estas diferencias se correlacionan con el hecho de que los receptores del linfocito T se usan sólo para reconocer antígeno, mientras que las inmunoglobulinas sirven para reconocimiento y como moléculas efectoras.

5-1 Los receptores del linfocito T semejan un fragmento Fab de inmunoglobulina asociado a membrana

Un receptor de linfocito T consta de dos cadenas polipeptídicas distintas, llamadas **cadena α del receptor del linfocito T (TCRα)** y **cadena β del receptor del linfocito B (TCRβ)**. Los genes que codifican las cadenas α y β tienen una organización de línea germinal similar a la de los genes de cadena pesada y de cadena ligera de inmunoglobulina, en el sentido de que están constituidos por grupos de segmentos génicos que deben reordenarse para formar un gen funcional. A consecuencia de los reordenamientos génicos que ocurren como parte del desarrollo de los linfocitos T, cada linfocito T maduro expresa una cadena α funcional y una cadena β funcional, que juntas definen una molécula de receptor del linfocito T única. Dentro de la población de linfocitos T de un ser humano sano existen muchos millones de receptores del linfocito T, cada uno de los cuales define una clona de células T y una sola especificidad de unión a antígeno.

La comparación de las secuencias de aminoácidos de las cadenas α y β de diferentes clonas de linfocitos T revela que cada cadena tiene una región variable (región V) y una región constante (región C), como en las cadenas de inmunoglobulina. Las cadenas α y β se pliegan en dominios proteínicos bien definidos que semejan a los de las cadenas de inmunoglobulina. Cada cadena consta de un dominio V amino terminal, seguido de un dominio C, y luego un dominio de anclaje a membrana. El sitio de reconocimiento de antígeno de los receptores del linfocito T se forma a partir de los dominios Vα y Vβ y es la parte más variable de la molécula, como en las inmunoglobulinas. La estructura tridimensional de los cuatro dominios extracelulares del receptor del linfocito T es muy similar a la del fragmento Fab de unión a antígeno de la IgG (figura 5-1).

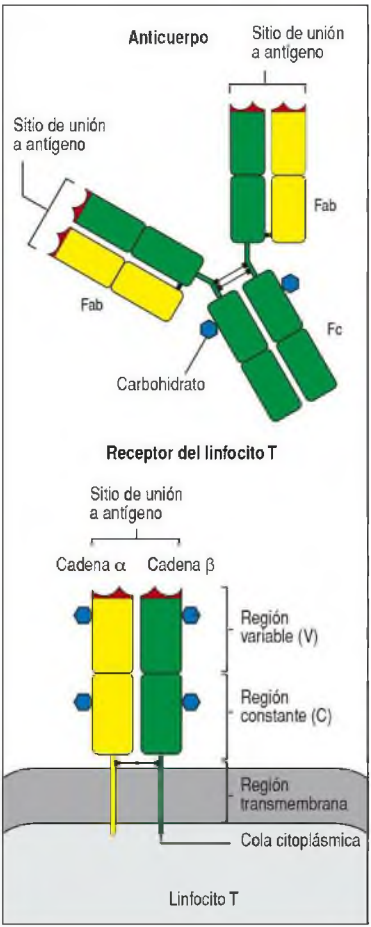

Anticuerpo
Sitio de unión a antígeno
Sitio de unión a antígeno
Fab
Fab
Fc
Carbohidrato
Receptor del linfocito T
Sitio de unión a antígeno
Cadena α
Cadena β
Región variable (V)
Región constante (C)
Región transmembrana
Cola citoplásmica
Linfocito T

Figura 5-1 El receptor del linfocito T semeja un fragmento Fab unido a membrana. Comparación del receptor del linfocito T con un anticuerpo IgG. El receptor del linfocito T es un heterodímero de membrana compuesto de una cadena α de 40 a 50 kDa y una cadena β de 35 a 46 kDa. La porción extracelular de cada cadena consta de dos dominios tipo inmunoglobulina: el más cercano a la membrana es un dominio C, y el más alejado es un dominio V. Las cadenas α y β atraviesan ambas la membrana celular y tienen colas citoplásmicas muy cortas. La estructura tridimensional formada por los cuatro dominios tipo inmunoglobulina del receptor del linfocito T es parecida a la propia de un fragmento Fab de unión a antígeno en un anticuerpo.

La comparación de las secuencias de aminoácidos de los dominios V de diferentes clonas de linfocitos T muestra que la variación de secuencia en las secuencias α y β se agrupa en regiones de hipervariabilidad, que corresponden a asas de la cadena polipeptídica en el extremo del dominio más alejado de la membrana del linfocito T. Estas asas forman el sitio de unión para antígeno y se denominan regiones determinantes de complementariedad (CDR), como en las inmunoglobulinas. Los dominios V de las cadenas α y β del receptor del linfocito T tienen cada uno tres asas CDR, llamadas CDR1, CDR2 y CDR3 (figura 5-2).

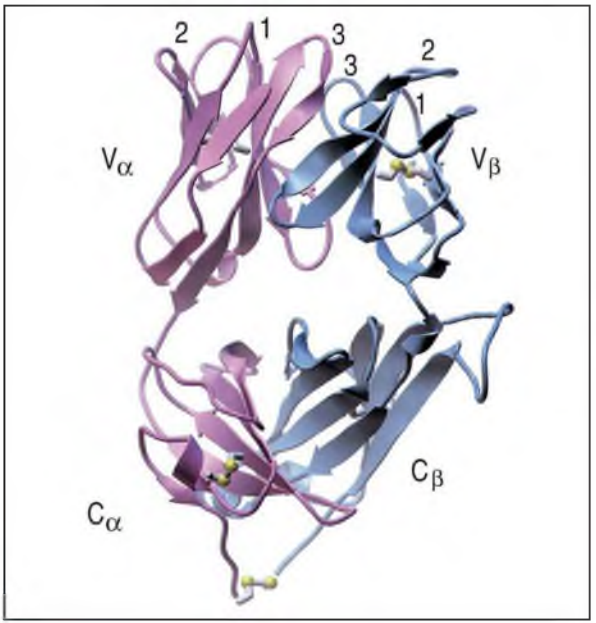


Figura 5-2 Estructura tridimensional del receptor del linfocito T, que muestra las asas CDR de unión a antígeno. El diagrama de listón muestra la cadena α (en magenta) y la cadena β (en azul). El receptor se ve de lado como si se asentara en la superficie celular, con las asas CDR altamente variables, que se unen al ligando péptido:molécula MHC, dispuestas de modo transversal respecto a su superficie superior, relativamente plana. Las asas CDR se numeran del 1 al 3 para cada cadena. Cortesía de I.A. Wilson.

Las inmunoglobulinas poseen dos o más sitios de unión a antígeno; esto fortalece las interacciones de anticuerpo soluble con los antígenos repetitivos presentes en las superficies de los microorganismos. En contraste, los receptores del linfocito T poseen un solo sitio de unión a antígeno y se usan sólo como receptores de superficie celular para

antígeno, nunca como moléculas de unión a antígeno solubles. La unión de antígeno a receptores del linfocito T ocurre siempre en el contexto de dos superficies celulares opuestas, donde múltiples copias del receptor del linfocito T se unen a múltiples copias del complejo antígeno:MHC en la célula opuesta, con lo que se establece fijación en múltiples puntos.

5.2 La diversidad de receptores del linfocito T se genera por reordenamiento génico

En el capítulo 4, los mecanismos que generan diversidad de inmunoglobulinas se clasificaron en dos categorías: los que operan antes de que el linfocito B sea estimulado por un antígeno específico, y los que operan después. En la primera categoría estaban los reordenamientos génicos que generan la secuencia de la región V, mientras que en la segunda se encontraban cambios en el empalme del DNA que producen una inmunoglobulina secretoria, reordenamientos del DNA de la región C que cambian el isotipo de la cadena pesada, e hipermutación somática del gen de la región V para producir anticuerpos de mayor afinidad. En los linfocitos T los mecanismos que generan diversidad antes de la estimulación por antígeno son esencialmente los mismos que en los linfocitos B, pero después de estimulación antigénica el cuadro es muy distinto: mientras que los genes de inmunoglobulina continúan diversificándose, los genes que codifican receptores del linfocito T permanecen sin cambio. Esta diferencia fundamental refleja el hecho de que el receptor del linfocito T sólo se usa para el reconocimiento de antígeno y no participa en funciones efectoras, que son manejadas por otras proteínas producidas por los linfocitos T.

El *locus* de la cadena α del linfocito T humano está en el cromosoma 14 y el *locus* de la cadena β en el cromosoma 7. La organización de los segmentos génicos que codifican las cadenas α y β del linfocito T es esencialmente como la de los segmentos génicos de la inmunoglobulina (figura 5-3). La principal diferencia es la sencillez de la región C del receptor del linfocito T: sólo hay un gen Cα y, aunque hay dos genes Cβ, no se conoce alguna diferencia funcional entre ellos. El *locus* de la cadena α del receptor del linfocito T es por lo demás similar a un *locus* de cadena ligera de inmunoglobulina, que sólo contiene grupos de segmentos génicos V y J; el *locus* de la cadena β es semejante a un *locus* de cadena pesada de inmunoglobulina, que contiene segmentos génicos D además de V y J. El dominio V de la cadena α del receptor del linfocito T es por tanto codificado por un segmento génico V y un segmento génico J; el de la cadena β es codificado por un segmento génico D además de uno V y uno J.

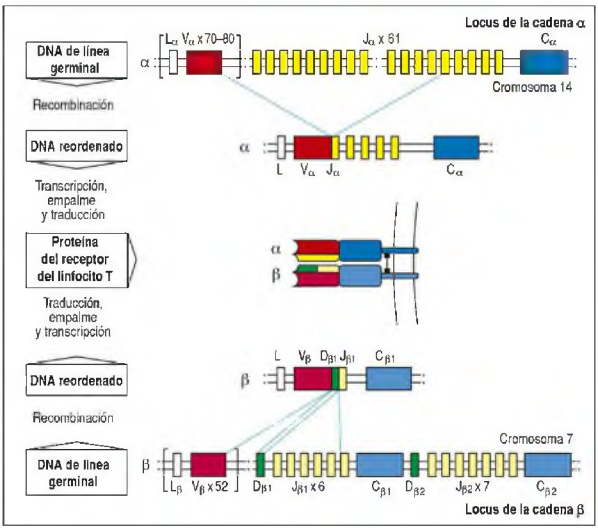


Figura 5-3 Organización y reordenamiento de los genes del receptor del linfocito T. Las filas superior e inferior muestran la configuración de línea germinal de los segmentos génicos variable (V), de diversidad (D), de unión (J) y constante (C) en los *locus* de las cadenas α y β del receptor del linfocito T. Durante el desarrollo del linfocito T, mediante recombinación del DNA se ensambla una secuencia de región V para cada cadena. Para la cadena α (arriba), un segmento génico Vα se reordena a un segmento génico Jα para crear un exón funcional que codifica el dominio V. Para la cadena β (abajo), el reordenamiento de un segmento génico Vβ, uno Dβ y uno Jβ crea el exón del dominio V funcional. Los genes ensamblados se transcriben y empalman para producir mRNA (no se muestra) que codifica las cadenas α y β. No se muestran los exones que codifican las regiones transmembrana. L, secuencia frontal.

El reordenamiento génico del receptor del linfocito T ocurre durante el desarrollo de éste en el timo, y el mecanismo es similar al que se describió en el capítulo 4 para los genes de inmunoglobulina. En el gen de la cadena α, un segmento génico V se une a un segmento génico J por recombinación somática del DNA para formar la secuencia de la región V; en el gen de la cadena β, la recombinación une primero un segmento

génico D y uno J, que entonces se unen a un segmento génico V (véase figura 5-3). Los segmentos génicos del receptor del linfocito T están flanqueados por secuencias de señales de recombinación similares a las presentes en los genes de inmunoglobulina y el complejo RAG, y las mismas enzimas modificadoras del DNA intervienen en el proceso de recombinación (véase las secciones 4-8 y 4-9). Durante la recombinación se insertan nucleótidos P y N no templados adicionales en las uniones entre los segmentos génicos V, D y J de la secuencia codificadora de la cadena β del receptor del linfocito T y entre los segmentos génicos V y J de la secuencia de la cadena α. Estos mecanismos contribuyen a la diversidad de unión de CDR3 a las cadenas α y β del receptor del linfocito T.

Los defectos genéticos que dan por resultado la ausencia de proteínas RAG son causa de un raro síndrome llamado **inmunodeficiencia severa combinada (SCID)**. Esta enfermedad se denomina "combinada" porque no hay linfocitos B ni T funcionales, y es "severa" comparada con inmunodeficiencias en las cuales sólo faltan los linfocitos B. Sin un trasplante de progenitores hematopoyéticos u otra intervención médica, los niños con SCID fallecen en la etapa de lactancia por infecciones comunes (figura 5-4, recuadro superior). También se han documentado en seres humanos casos raros de mutaciones de cambio de sentido que producen proteínas RAG con actividad enzimática parcial; éstos igualmente producen una inmunodeficiencia que causa la muerte con rapidez y se conoce como **síndrome de Omenn** (figura 5-4, recuadro inferior).

Figura 5-4 Síndrome de inmunodeficiencia severa combinada (SCID). La SCID se caracteriza por ausencia de linfocitos T y B funcionales e incapacidad para establecer una respuesta inmunitaria adaptativa. Los lactantes con SCID suelen sufrir infecciones por patógenos oportunistas. En el recuadro ***a*** se muestra una infección bucal crónica por *Candida albicans* en un lactante con SCID. La SCID puede ser causada por diversos defectos genéticos, uno de los cuales es la pérdida

completa de la actividad de RAG. El panel ***b*** muestra un lactante con síndrome de Omenn, una inmunodeficiencia similar a la anterior debida a un defecto genético que da por resultado la pérdida del 80% de la actividad de RAG. El exantema rojo intenso en el rostro y los hombros, que se debe a inflamación crónica característica de este trastorno. A menos que pueda reconstituirse un sistema inmunitario por trasplante de progenitores hematopoyéticos de un donador sano, los neonatos con SCID o síndrome de Omenn mueren en la lactancia. Recuadro ***a*** cortesía de Fred Rosen; recuadro ***b*** cortesía de Luigi Notarangelo.

Después del reordenamiento génico, los genes de las cadenas α y β funcionales constan de exones que codifican el péptido frontal, la región V, la región C y la región transmembrana. Los exones están separados por intrones, que en el caso del intrón situado entre los exones del dominio V y del dominio C pueden contener segmentos génicos no reordenados (véase el gen de la cadena α en la figura 5-3). Cuando el gen se transcribe, el transcrito primario de RNA se empalma para eliminar los intrones y se procesa para formar mRNA. La traducción del mRNA de las cadenas α y β produce las cadenas α y β, respectivamente. Como todas las proteínas destinadas a la membrana celular, las cadenas α y β recién sintetizadas ingresan en el retículo endoplásmico. Ahí se parean para formar el **receptor α:β del linfocito T** (véase la figura 5-3).

5-3 Los genes RAG fueron elementos clave en el origen de la inmunidad adaptativa

Los linfocitos T y B utilizan mecanismos idénticos de reordenamiento génico, a menudo llamados **recombinación V(D)J**, para generar la diversidad clonal de sus receptores antigénicos. Para esta recombinación son fundamentales dos subunidades de la recombinasa RAG, que sólo son producidas por los linfocitos (Sección 4-9). Las proteínas RAG son por tanto específicas de la inmunidad adaptativa y resultan esenciales para su funcionamiento, como lo ilustran los efectos perjudiciales de su ausencia o disfunción (figura 5-4). Estas propiedades concuerdan con el hecho de que la aparición de los genes *RAG* en un ancestro común de los vertebrados es un suceso formativo en la evolución del sistema inmunitario adaptativo.

Los genes *RAG* carecen de los intrones que caracterizan a los genes de los eucariotes. En esta característica inusual semejan al gen de la transposasa de un transposón, un tipo de elemento genético capaz de producir y desplazar copias de sí mismo a diferentes ubicaciones cromosómicas. Los componentes esenciales de un transposón son una transposasa –una enzima que corta segmentos de DNA bicatenario– y regiones de DNA repetitivas, llamadas secuencias de repetición terminales, las cuales son reconocidas por la transposasa (figura 5-5). Estas dos características permiten al transposón ser escindido de un sitio e insertado en otro. La semejanza de la recombinasa RAG y la transposasa ha llevado a sugerir que el mecanismo que ahora se usa para reordenar segmentos génicos de inmunoglobulina y receptor del linfocito T se originó en la inserción de un transposón en algún tipo de gen para receptor de la inmunidad innata en un ancestro de los vertebrados. Los genes para transposasa insertados evolucionaron hasta codificar las proteínas RAG, y las secuencias de repetición terminales evolucionaron hasta convertirse en secuencias de señales de recombinación para los primeros segmentos génicos con reordenamiento. Durante esta evolución, el gen de la transposasa y las largas repeticiones terminales del transposón se separaron para pasar a ser componentes de distintos genes, ambos expresados específicamente en los linfocitos. En la actualidad, los genes *RAG* humanos están en el cromosoma 11 y en otros cuatro cromosomas están los grupos muy expandidos de genes para receptor antigénico con reordenamiento.

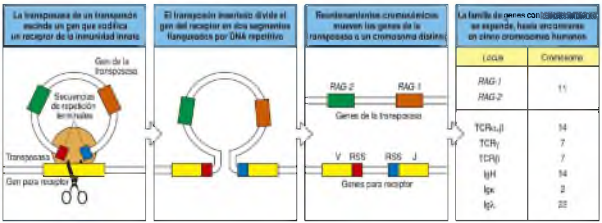


Figura 5-5 Algunos componentes de un transposón pudieron haber evolucionado hasta convertirse en los genes *RAG* y las secuencias señal de recombinación de los genes de inmunoglobulina y receptor del linfocito T. Se piensa que el primer suceso en la evolución de los genes para receptor de antígeno que experimentan reordenamiento ocurrió hace más de 400 millones de años, cuando un transposón se integró en un gen que codificaba una proteína receptora de la inmunidad innata (primer recuadro). El transposón separó el gen en dos segmentos, cada uno flanqueado por una pieza de DNA de transposón repetitiva (segundo recuadro). Después, reordenamientos cromosómicos colocaron el gen o los genes transponibles en un cromosoma distinto del gen con reordenamiento primordial. Los DNA repetitivos se convirtieron en los RSS de un gen con reordenamiento primordial, y los genes de la transposasa se convirtieron en los genes *RAG*-1 y *RAG*-2 (tercer recuadro). En el transcurso de 400 millones de años de evolución, la familia de genes con reordenamiento se ha expandido y ahora se extiende por cinco cromosomas humanos distintos (cuarto recuadro).

5-4 Para expresarse, el receptor del linfocito T en la superficie celular debe asociarse con proteínas adicionales

Los receptores del linfocito T son receptores diversos y específicos para antígeno. Sin embargo, por sí mismos, los heterodímeros de las cadenas α y β son incapaces de salir del retículo endoplásmico y expresarse en la superficie del linfocito T. En este sentido dicho receptor es parecido a la inmunoglobulina. Antes de salir del retículo endoplásmico, un heterodímero α:β se asocia con cuatro proteínas de membrana invariantes. Tres de las proteínas son codificadas por genes estrechamente ligados en el cromosoma humano 11 y son homólogas entre sí: se les llama de manera colectiva **complejo CD3**, y de manera individual CD3γ, CD3δ y CD3ε. La cuarta proteína se conoce como cadena ζ y es codificada por un gen en el cromosoma 1 humano.

En la superficie celular las proteínas CD3 y la cadena α permanecen en asociación estable con el receptor del linfocito T y forman el **complejo receptor del linfocito T** funcional (figura 5-6). En este complejo las proteínas CD3 y la cadena ζ transmiten señales al interior de la célula después de que el antígeno ha sido reconocido por la cadena heterodimérica α:β. Al igual que las proteínas Igα e Igβ del complejo receptor del linfocito B, los dominios citoplásmicos de las proteínas CD3 y la cadena ζ contienen secuencias que se asocian con moléculas señalizadoras intracelulares. En contraste, las cadenas α y β del receptor del linfocito T tienen colas citoplásmicas muy cortas sin función señalizadora. En personas que carecen de cadenas CD3δ o CD3ε funcionales, el transporte de receptores del linfocito T a la superficie celular es ineficiente y esos linfocitos tienen cantidades anormalmente bajas de receptores que no señalizan de manera eficaz. Como consecuencia tanto del bajo número de receptores como de la transducción de señales deteriorada, estas personas sufren inmunodeficiencia.

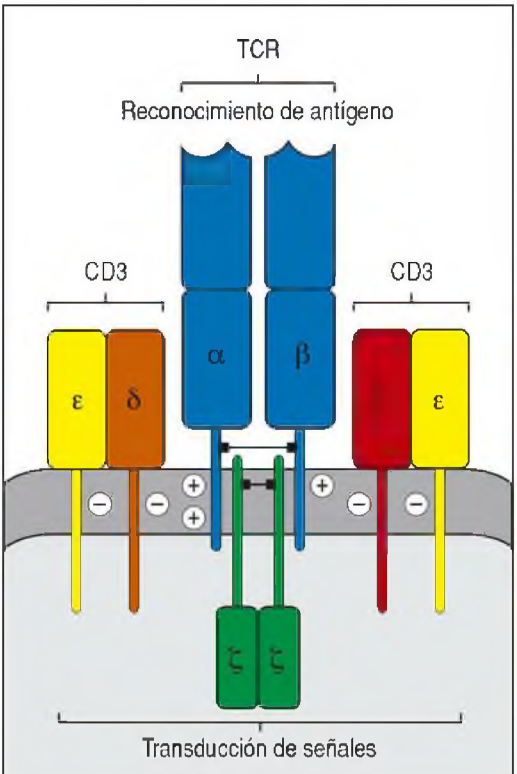


Figura 5-6 Polipéptidos que componen el complejo receptor del linfocito T. El receptor antigénico funcional en la superficie de los linfocitos T está compuesto por ocho polipéptidos y se denomina complejo receptor del linfocito T. Las cadenas α y β se unen al antígeno y forman el núcleo del receptor del linfocito T (TCR). Se asocian con una copia de CD3γ, una de CD3δ, dos de CD3ε y dos de la cadena ζ. Estos polipéptidos invariantes asociados son necesarios para el

transporte de TCR recién sintetizados a la superficie celular y para la transducción de señales al interior de la célula después de que el TCR se ha unido al antígeno. Los dominios transmembrana de las cadenas α y β contienen aminoácidos con carga positiva (+), que establecen fuertes interacciones electrostáticas con aminoácidos con carga negativa (–) en las regiones transmembrana de las cadenas CD3γ, δ y ε.

5-5 Una población bien definida de linfocitos T expresa una segunda clase de receptor del linfocito T con cadenas γ y δ

Existe un segundo tipo de receptor del linfocito T que es similar en estructura general al receptor α:β pero está formado por dos cadenas proteínicas distintas llamadas **cadena** γ del receptor del linfocito T (que no debe confundirse con CD3γ) y **cadena** δ del receptor del linfocito T. El receptor TCRγ se parece a la cadena α, y el receptor TCRδ se parece a la cadena β (figura 5-7). Los linfocitos T expresan receptores α:β o receptores γ:δ, pero nunca ambos. Estos dos tipos de receptor de linfocitos T definen dos linajes fundamentales, distintivos y antiguos de linfocitos T que están presentes en todos los vertebrados con mandíbulas. Los linfocitos T que expresan receptores α:β se llaman **linfocitos T α:β,** mientras que los que expresan receptores γ:δ se denominan **linfocitos T γ:δ.**

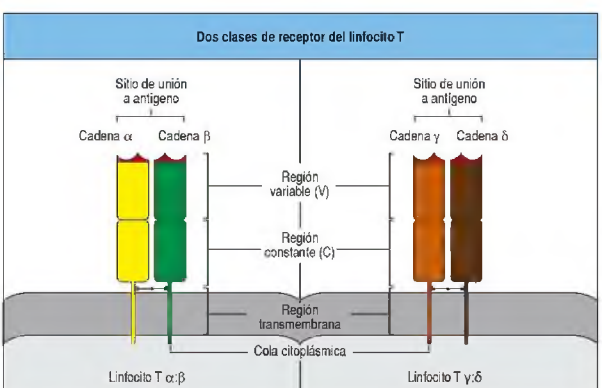


Figura 5-7 Existen dos clases de receptor del linfocito T. El receptor α:β (recuadro de la izquierda) y el receptor γ:δ (recuadro derecho) tienen una estructura similar, pero son codificados por diferentes grupos de segmentos de reacomodo génico y tienen diferentes funciones.

La organización de los *locus* γ y δ se asemeja a la de los *locus* β y α, pero

existen algunas diferencias importantes (figura 5-8). Los segmentos génicos δ se sitúan dentro del *locus* de la cadena α del cromosoma 14, entre los segmentos génicos Vα y Jα. Esta ubicación significa que el reordenamiento del DNA dentro del *locus* de la cadena α inevitablemente causa la deleción y desactivación del *locus* de la cadena δ. El *locus* de la cadena γ humana está en el cromosoma 7. Los *locus* de las cadenas γ y δ contienen menos segmentos génicos V que los *locus* de las cadenas α o β. De este modo, los receptores de linfocitos T γ:δ son menos diversos que los receptores de linfocitos T α:β. Para la cadena δ ello es compensado en parte por un incremento en la diversidad de unión. El reordenamiento en los *locus* γ y δ procede como para los *locus* α y β, con la excepción de que durante el reordenamiento del gen δ pueden incorporarse dos segmentos D en la secuencia génica final. Esto incrementa la variabilidad de la cadena δ de dos maneras. Primero, el número potencial de combinaciones de segmentos génicos aumenta. En segundo lugar, pueden agregarse nucleótidos N adicionales en la unión entre los dos segmentos D, así como en las uniones VD y DJ.

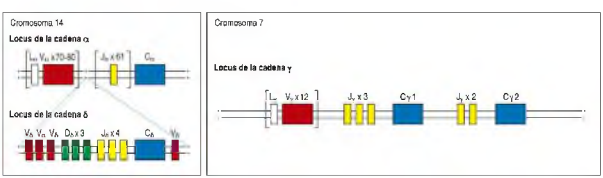


Figura 5-8 Organización de los locus de cadena γ y cadena δ del receptor del linfocito T humano. Los locus γ y δ del TCR, como los locus α y β contienen grupos de segmentos génicos variables (V), de diversidad (D), de unión (J) y constantes (C). El locus δ se localiza dentro del locus de la cadena α en el cromosoma 14, entre los cúmulos de segmentos génicos Vα y Jα. Existen al menos tres segmentos génicos Vδ, tres Dδ, tres Jδ y un solo Cδ. Los segmentos Vδ están dispersos entre los Vα y otros. El locus γ, en el cromosoma 7, se asemeja al locus β, porque cada uno tiene un grupo de segmentos V y dos segmentos C con su propio grupo de segmentos J.

Ya sea que se trate de peces, pájaros, mamíferos o cualquier otro vertebrado con mandíbula, los linfocitos T α:β reconocen el mismo tipo de antígeno –es decir, un antígeno peptídico unido a una molécula MHC. En contraste, el reconocimiento de antígeno y otros aspectos de la función de los linfocitos T γ:δ no se conservan y hay grandes diferencias entre

especies, sobre todo entre humanos y los ratones que usan los inmunólogos como principal modelo animal. En consecuencia, el estudio de los linfocitos T α:β en ratones ha permitido hacer muchas predicciones valiosas, aunque no todas, sobre la biología de los linfocitos T α:β en humanos. Este no es el caso para la biología de los linfocitos T γ:δ, en que las diferencias entre especies parecen superar a las similitudes. Algunas características frecuentes de importancia es que los linfocitos T γ:δ son más abundantes en los tejidos que en la circulación, que los linfocitos T γ:δ comparten propiedades con las células NK y otros linfocitos innatos y que el reconocimiento del receptor de linfocitos T γ:δ no depende de las moléculas MHC y sus péptidos unidos, aunque sí pueden participar. Debido a las complejidades y a las diferencias entre especies, se conoce mucho más sobre las funciones de los linfocitos T α:β que sobre los linfocitos T γ:δ. Para mayor simplicidad, en el resto del libro los linfocitos T se referirán a los linfocitos T α:β y receptor de linfocitos T se referirá al receptor de linfocitos T α:β, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen

Los linfocitos T reconocen al antígeno a través de un receptor de superficie celular denominado receptor del linfocito T, que tiene semejanzas estructurales y funcionales con la inmunoglobulina de membrana que funge como el receptor antigénico del linfocito B. Los receptores del linfocito T son glucoproteínas heterodiméricas en las cuales cada cadena polipeptídica consta de un dominio V y un dominio C, similares a los presentes en las cadenas de inmunoglobulina y una región transmembrana. La estructura tridimensional de los dominios extracelulares del receptor del linfocito T semeja la del fragmento Fab de unión a receptor de la IgG. Existen dos tipos de receptor del linfocito T: uno constituido por cadenas α y β y expresado por linfocitos T cuya función se conoce, y otro formado por cadenas γ y δ y portado por linfocitos T, cuya función sigue siendo desconocida. Los cuatro tipos de cadenas del receptor del linfocito T son codificados por genes parecidos a los genes de inmunoglobulina y requieren reordenamientos de DNA similares para expresarse. La presencia del receptor de linfocitos T en la superficie del linfocito T requiere de su relación con proteínas del complejo CD3. Estas proteínas transmiten señales al interior de la célula cuando el receptor de linfocitos T une antígenos.

La diferencia crítica entre receptores del linfocito T e inmunoglobulinas es que los primeros sirven sólo como receptores de superficie celular y no se secretan como proteínas solubles con función efectora; los linfocitos T utilizan otras moléculas para la función efectora. Esto explica por qué el receptor del linfocito T tiene un solo sitio de unión para antígeno que no cambia su afinidad al encontrar antígeno, y una sola región constante que no cambia de isotipo. A pesar de que los receptores de linfocitos T no pasan por más diversificación después de encontrarse con el antígeno, el repertorio del receptor de linfocito T es más diverso que el de las inmunoglobulinas (figura 5-9) debido a que tiene mayor capacidad para su diversificación durante la recombinación V(D)J.

Elemento	Inmunoglobulina		Receptores del linfocito T α:β	
	H	κ+λ	β	α
Segmentos variables (V)	40	70	52	~70
Segmentos de diversidad (D)	25	0	2	0
Segmentos D que se leen en tres marcos	rara vez	–	a menudo	–
Segmentos de unión	6	5(κ) 4(λ)	13	61
Uniones con nucleótidos N y P	2	50% de uniones	2	1
Número de pares génicos V	1.9×10^6		5.8×10^6	
Diversidad de unión	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Diversidad total	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

Figura 5-9 Comparación de la diversidad potencial del repertorio de receptores del linfocito T y el repertorio de receptores del linfocito B antes del encuentro con antígeno.

Procesamiento y presentación de antígeno

Los receptores de antígeno de los linfocitos T vírgenes son moléculas IgM de superficie celular que tienen la capacidad de unirse con baja afinidad a cualquier compuesto químico natural o sintético o macromolécula. Los receptores de antígeno de los linfocitos T vírgenes tienen sitios de unión a antígeno que son estructuralmente similares a los de la inmunoglobulina, pero a diferencia de los anticuerpos no reconocen un amplio rango de estructuras. Los ligandos reconocidos por los receptores de linfocitos T están muy limitados, pues son variaciones de un solo tema estructural. El antígeno extraño es un péptido corto producido mediante degradación intracelular de las proteínas de un patógeno. Dentro del retículo endoplásmico o de un endosoma, el antígeno peptídico está unido por un tipo especializado de proteína humana que necesita unirse a un péptido para poder plegarse de manera adecuada, lograr una estructura estable y viajar a la superficie celular. De esta forma, la proteína humana lleva el péptido a la superficie celular donde puede reconocerse e interactuar con un receptor de linfocitos T. Esta interacción implica un contacto entre el receptor de linfocitos T y la proteína humana, así como con el antígeno peptídico. Así, las interacciones de los receptores de linfocitos T con el universo de los antígenos derivados de patógenos también son variaciones de un solo tema estructural. El procesamiento de antígeno es la producción de antígenos peptídicos dentro de las células humanas. La presentación de antígeno es el despliegue de los antígenos peptídicos en la superficie de las células humanas en la forma precisa que puede unirse por un receptor de linfocitos T. Esta parte del capítulo describirá los mecanismos intracelulares del procesamiento y presentación de antígeno.

5-6 Los receptores de linfocitos T reconocen a los antígenos peptídicos unidos a las moléculas MHC

Los antígenos reconocidos por los receptores de linfocitos T son péptidos cortos, con una longitud de ocho a 25 aminoácidos, generados por la degradación de un patógeno y sus proteínas. Esta estrategia simplifica el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T de dos formas: uno porque se concentra en sólo un tipo de macromolécula –proteínas- y el otro porque ignora la complejidad de las estructuras tridimensionales de las proteínas y se concentra en lugar de ello a enfocarse en pequeños elementos lineales de la estructura primaria. Puede generarse una variedad de péptidos antigénicos a partir de la proteína típica y la diversidad de receptores de linfocitos T en la población de linfocitos T es tal que puede hacerse una respuesta específica adaptativa de linfocitos T a cualquier patógeno.

Los péptidos que son reconocidos por los receptores de linfocitos T se producen en células humanas por la degradación de patógenos y sus productos. La captación y la eliminación de los patógenos por los macrófagos y las células dendríticas es la principal fuente de péptidos de bacterias y otros patógenos extracelulares. Los péptidos que surgen de la degradación de proteínas virales son producidos en todas las células humanas que se infectan con un virus. El proceso por el que los antígenos peptídicos se producen a partir de patógenos y sus productos se conoce como **procesamiento antigénico.**

Después de que se ha generado un péptido antigénico dentro de una célula humana, debe ser llevado a la superficie celular para poder ser presentado a el receptor de un linfocito T específico de antígeno. Esto se logra al hacer que el péptido se una a una proteína relacionada con la membrana dentro de la célula que lleva el antígeno a la superficie celular. Las glucoproteínas humanas que realizan esta función de unir y transportar antígenos peptídicos se conocen como **moléculas del complejo principal de histocompatibilidad** o **moléculas MHC.** Cada molécula MHC puede unir un solo péptido, y sólo cuando el péptido se ha unido puede la molécula MHC viajar del interior de la célula a la superficie. En la superficie celular, el complejo del antígeno peptídico y la molécula MHC se reconoce por un receptor de linfocito **T** específico de antígeno (figura 5-10). Se dice que la molécula MHC **presenta** el antígeno peptídico al receptor de linfocitos T, un proceso que se denomina **presentación de**

antígeno. Una célula que puede presentar antígenos es una **célula presentadora de antígeno.**

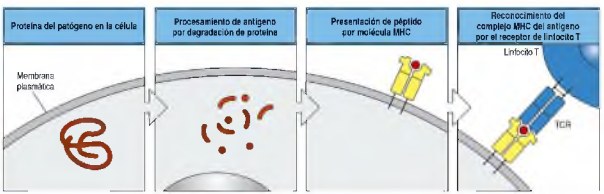


Figura 5-10 Procesamiento y presentación de antígeno. Los antígenos reconocidos por linfocitos T son péptidos que resultan de la degradación de estructuras macromoleculares, el despliegue de proteínas individuales, y su escisión en fragmentos pequeños. Estos pasos constituyen el procesamiento de antígeno. Para que un receptor del linfocito T reconozca un antígeno peptídico, el péptido debe estar unido a una molécula MHC y exhibirse en la superficie celular, un proceso llamado presentación de antígeno.

5-7 Dos clases de moléculas MHC presentan antígenos peptídicos a dos tipos de linfocitos T

Los microorganismos que infectan a los tejidos humanos son de dos tipos amplios: patógenos extracelulares, como son muchas bacterias, que viven y se replican en los espacios entre las células humanas, y los patógenos intracelulares, como los virus, que viven y se replican dentro de las células humanas. Debido a esta diferencia topológica, las proteínas de los patógenos extracelulares se degradan dentro de las vesículas endocíticas y los lisosomas, en tanto que las proteínas de los patógenos intracelulares se degradan en el citosol, también llamado el citoplasma. Para dirigir las respuestas de los linfocitos T a estas infecciones diferentes, se utilizan dos tipos de molécula MHC: **MHC clase I** presenta antígenos de los patógenos intracelulares y la **MHC clase II** presenta antígenos de patógenos extracelulares (figura 5-11). Los péptidos producidos por la degradación citosólica de los patógenos intracelulares son enviados al retículo endoplásmico, donde las moléculas MHC clase I las unen y las llevan a la superficie celular. En contraste, las moléculas MHC clase II viajan primero a las vesículas endosómicas, donde se unen a péptidos producidos por degradación lisosómica de patógenos extracelulares antes de moverse a la superficie celular.

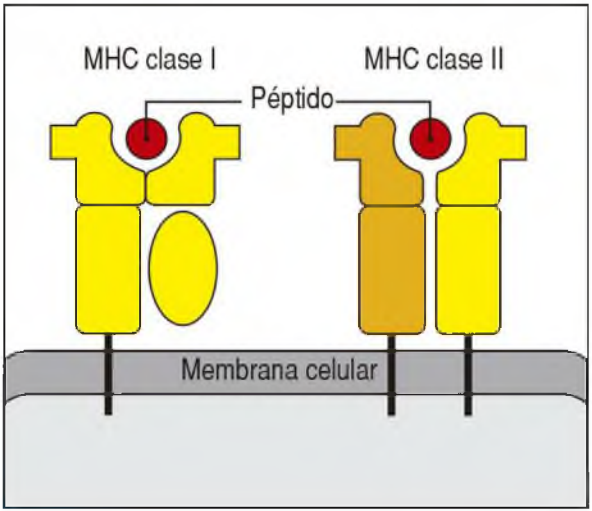


Figura 5-11 Los dos tipos de molécula MHC. Las moléculas MHC clase I y clase II tienen estructuras tridimensionales generales similares. Donde difieren es en sus cadenas polipeptídicas constituyentes. Una molécula de MHC clase II está constituida por dos polipéptidos de tamaño similar que contienen dos dominios extracelulares y están anclados en la membrana plasmática. En la molécula MHC clase I, un polipéptido de mayor tamaño contiene tres dominios extracelulares y está anclado en la membrana plasmática; un polipéptido más pequeño comprende el cuarto dominio extracelular y no está unido a la membrana.

De forma correspondiente a las dos clases de molécula MHC clase I se encuentran dos tipos especializados de linfocitos efectores: el **linfocito T citotóxico** que reconoce los antígenos presentados por las moléculas MHC clase I y defiende contra infección intracelular y **los linfocitos T cooperadores** que reconocen antígenos presentados por moléculas MHC clase II y defiende contra las infecciones extracelulares. Los linfocitos T citotóxicos y cooperadores se distinguen con facilidad debido a que los linfocitos T citotóxicos expresan la proteína de superficie celular **CD8,** en tanto que los linfocitos T cooperadores expresan la proteína de superficie

celular **CD4.** A la inversa, ningún linfocito T citotóxico expresa CD4 y ningún linfocito T cooperador expresa CD8.

CD4 y CD8 se denominan **correceptores de linfocitos T** debido a que participan con el receptor de linfocitos T en el reconocimiento de complejos de antígenos peptídicos y moléculas MHC. CD4 se unen a un sitio en las moléculas MHC clase II que está topográficamente separado del sitio unido por el receptor de linfocitos T. De igual modo, CD8 se une a un sitio en la molécula MHC clase I que no se traslapa con el sitio reconocido por el receptor de linfocito T. Aunque CD4 y CD8 tienen funciones similares, sus estructuras son diferentes. CD4 es un solo polipéptido con cuatro dominios tipo inmunoglobulina extracelular y CD8 es un heterodímero de dos cadenas, cada una con un solo dominio tipo inmunoglobulina extracelular (figura 5-12).

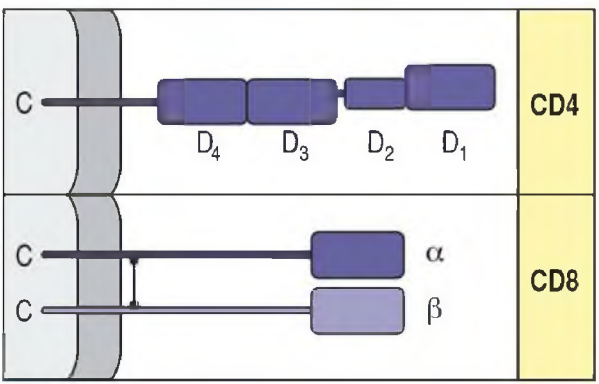


Figura 5-12 Estructura de las glucoproteínas CD4 y CD8. CD4 y CD8 son miembros del grupo de proteínas conocido como superfamilia de las inmunoglobulinas. CD4 tiene cuatro dominios tipo inmunoglobulina extracelulares (D_1 a D_4) con una bisagra entre los dominios D_2 y D_3. CD8 consta de una cadena α y una cadena β, ambas con un dominio tipo inmunoglobulina conectado a la región transmembrana por un pedúnculo extendido. C denota el extremo carboxilo terminal.

La principal función de los linfocitos T CD8 citotóxicos es eliminar a las

células que están infectadas con un virus, una bacteria o algún otro patógeno intracelular. La ayuda que los linfocitos T CD4 dan a los macrófagos tisulares facilita la activación del macrófago, mejorando su capacidad para fagocitar patógenos extracelulares y secretar citocinas y quimiocinas que impulsarán la respuesta inmunitaria adaptativa. Igualmente importante es la ayuda que proporcionan los linfocitos T CD4 a los linfocitos B, que es fundamental para elaborar anticuerpos de alta afinidad que se unen estrechamente a las bacterias y virus extracelulares y asegurar su eliminación (figura 5-13).

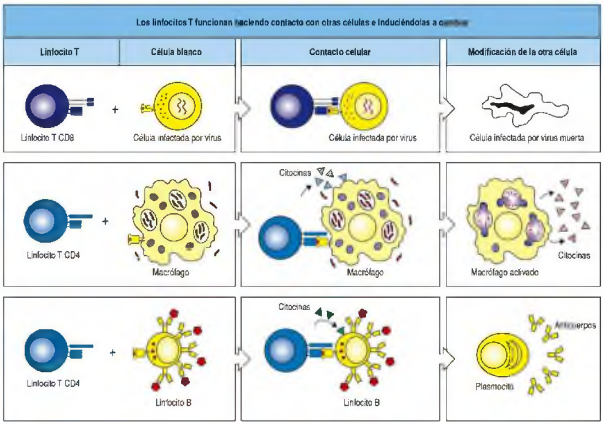


Figura 5-13 Los linfocitos T actúan haciendo contacto con otras células. Recuadros superiores: un linfocito T CD8 citotóxico hace contacto con una célula infectada por virus, reconoce que está infectada y la destruye. Recuadros centrales: un linfocito T cooperador CD4 hace contacto con un macrófago que se encuentra fagocitando bacterias; entonces secreta citocinas que aumentan el poder microbicida del macrófago y su secreción de citocinas inflamatorias. Recuadros inferiores: un linfocito T cooperador CD4 hace contacto con un linfocito B que está uniéndose a su antígeno específico; entonces el linfocito T secreta citocinas que hacen que el linfocito B se diferencie en un plasmocito secretor de anticuerpo.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), infecta de manera selectiva a los linfocitos T CD4 al utilizar la molécula de CD4 como su receptor. Al unirse a CD4 en la superficie de un linfocito T, el virus ingresa a la célula en que se multiplicará. Conforme avanza la infección por el VIH, el número de linfocitos T CD4 circulantes declina de manera gradual y, en ausencia de tratamiento eficaz, finalmente alcanzará un nivel en que la respuesta inmunitaria adaptativa a otros tipos de infección queda afectada a un grado incompatible con la vida.

Antes de considerar el modo en que las moléculas MHC apropiadas se asocian a péptidos de distintas fuentes, se abordarán su estructura y sus propiedades generales de unión a péptido, y el modo en que se asocian a CD4 y CD8.

5-8 Las dos clases de molécula MHC tienen estructura tridimensional similar

Las moléculas MHC clase I y clase II son glucoproteínas de membrana cuya función es unirse a antígenos peptídicos y presentarlos a linfocitos T. A esta función en común subyace una estructura tridimensional similar, que se forma de distintas maneras en las dos clases de moléculas MHC.

Una molécula MHC clase I está constituida por una cadena pesada transmembrana o cadena α, que se une de modo no covalente para formar un complejo con la pequeña proteína **microglobulina β_2** (figura 5-14). La cadena pesada tiene tres dominios extracelulares (α_1, α_2 y α_3). El sitio de unión a péptido está formado por el plegamiento de α_1 y α_2, los dominios más alejados de la membrana. Apoyando al sitio de unión a péptido se encuentran dos dominios tipo inmunoglobulina, el dominio α_3 de la cadena pesada y la microglobulina β_2. La cadena pesada de la molécula MHC clase I es codificada por un gen en el MHC, pero no así la microglobulina β_2.

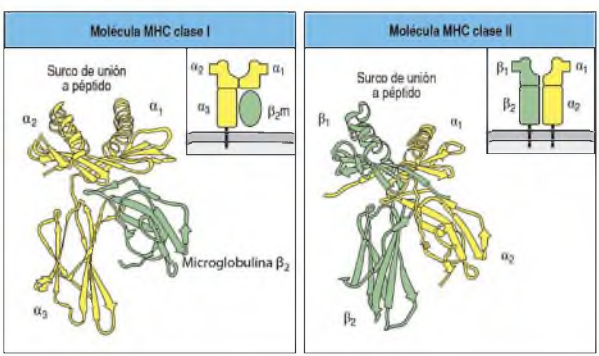


Figura 5-14 Las estructuras de las moléculas MHC clase I y clase II son variaciones sobre un tema. Una molécula MHC clase I (recuadros de la izquierda) está formada por una cadena pesada (o α) unida a la membrana y una microglobulina β2 unida a la molécula por enlace no covalente. La cadena pesada tiene tres dominios extracelulares, de los cuales los dominios aminoterminal α1 y α2

se asemejan entre sí en estructura y forman el sitio de unión a péptido. Una molécula MHC clase II (recuadros de la derecha) está formada por dos cadenas unidas a membrana, una α (que es una proteína diferente de la cadena α de las moléculas MHC clase I) y una β. Éstas tienen cada una dos dominios extracelulares, de los cuales los dos aminoterminales (α1 y β1) se asemejan entre sí en estructura y forman el sitio de unión a péptido. El dominio β2 de las moléculas MHC clase II no debe confundirse con la microglobulina β2 de las moléculas MHC clase I. Los diagramas de listón de los recuadros inferiores recorren las trayectorias de las cadenas del esqueleto polipeptídico.

En contraste, una molécula MHC clase II consta de dos cadenas transmembrana (α y β), cada una de las cuales aporta un dominio al sitio de unión a péptido y un dominio de soporte tipo inmunoglobulina (véase la figura 5-14). Ambas cadenas son codificadas por genes en el MHC. Por tanto, ambas clases de molécula MHC tienen estructura tridimensional similar.

Los dominios tipo inmunoglobulina de las moléculas MHC clase I y clase II no son sólo un soporte para el sitio de unión a péptido; también constituyen sitios de unión específicos para los correceptores CD4 y CD8. Los sitios de una molécula MHC que interactúan con el receptor del linfocito T y el correceptor están separados, lo cual permite que la molécula MHC se una tanto a un receptor de linfocito T como a un correceptor de manera simultánea (figura 5-15).

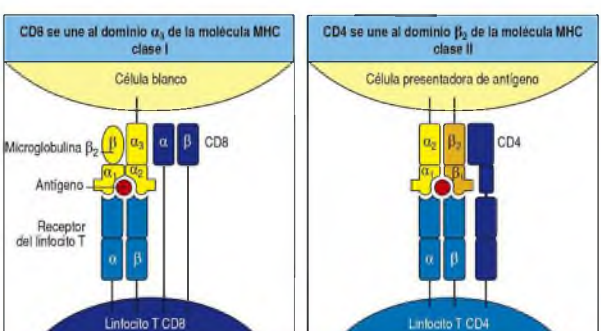


Figura 5-15 Las moléculas MHC clase I se unen a CD8, y las moléculas MHC clase II se unen a CD4. El correceptor CD8 se une al dominio α3 de la cadena pesada de la molécula MHC clase I, lo cual asegura que dichas moléculas presenten péptidos sólo a linfocitos T CD8 (recuadro de la izquierda). De manera complementaria, el correceptor CD4 se une al dominio β2 de las moléculas MHC clase II, lo cual asegura que los péptidos unidos a moléculas MHC clase II sólo estimulen linfocitos T CD4 (recuadro de la derecha).

5-9 Las moléculas MHC se unen a diversos péptidos

El sitio de unión a péptido es un surco profundo en la superficie de la molécula MHC (figura 5-16), dentro del cual un solo péptido es sostenido estrechamente por enlaces covalentes. Existen restricciones en la longitud y la secuencia de aminoácidos de los péptidos que están unidos a las moléculas MHC. Estos son determinados por la estructura del surco de unión a péptido, que difiere entre MHC clase I y clase II. Dentro de estas restricciones, las moléculas MHC clase I pueden unir miles de péptidos que tienen diferentes secuencias de aminoácidos. Se dice que las moléculas MHC clase I y II tienen **especificidad de unión promiscua** o **especificidad promiscua.**

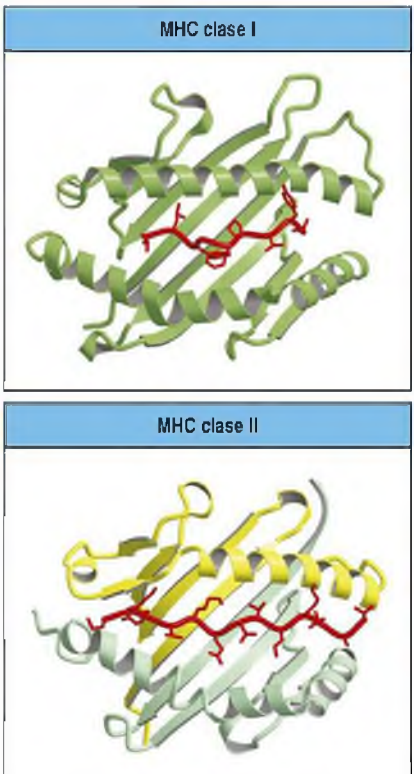


Figura 5-16 Surco de unión a péptido de las moléculas MHC clase I y clase II. Vista del surco de unión a péptido del receptor del linfocito T, con un péptido unido. En la molécula MHC clase I (recuadro superior), el surco está formado por los dominios α1 y α2 de la cadena pesada de la molécula; en la molécula MHC clase II (recuadro inferior), está formado por el dominio α1 de la cadena α y el dominio β1 de la cadena β. Los péptidos se unen a las moléculas MHC clase I por sus

extremos (recuadro superior), mientras que en las moléculas MHC clase II el péptido se extiende más allá del surco de unión a péptido y es retenido por interacciones que ocurren en toda su longitud (recuadro inferior). Estructuras cortesía de R.I.Stanfield e I. A. Wilson.

La longitud de los péptidos fijados por moléculas MHC clase I es limitada porque los dos extremos del péptido son sujetados por bolsillos situados en los extremos del surco de unión a péptido. La vasta mayoría de los péptidos que se unen a moléculas MHC clase I tienen 8, 9 o 10 aminoácidos de longitud; casi todos tienen nueve. Las diferencias de longitud son compensadas por ligeros acomodamientos en la conformación extendida del péptido unido. Características que son comunes a todos los péptidos –extremo amino, extremo carboxilo y esqueleto peptídico– interactúan con bolsillos de unión presentes en todas las moléculas MHC clase I, y constituyen la base para todas las interacciones péptido-MHC clase I. La mayoría de los péptidos unidos por moléculas MHC clase I tienen un residuo hidrófobo o uno básico en el extremo carboxilo. Los dos grupos de péptidos se unen a diferentes formas de moléculas MHC clase I que tienen un bolsillo de unión complementario a una cadena lateral de aminoácidos hidrófoba o a una básica.

En las moléculas MHC clase II, los dos extremos del péptido no son recibidos por bolsillos en cada extremo del surco de unión a péptido. Dado que pueden sobresalir en cada extremo del surco, los péptidos fijados por moléculas MHC clase II son tanto más largos como más variables en longitud que los fijados por moléculas MHC clase I. Los péptidos que se unen a moléculas MHC clase II suelen tener de 13 a 25 aminoácidos de longitud, y algunos son mucho mayores.

5-10 Las moléculas MHC clase I y II funcionan en diferentes compartimientos intracelulares

Las células humanas consisten de dos compartimientos topológicos definidos por las membranas celulares. Un compartimiento está sellado del exterior de la célula y abarca el núcleo y el citosol (también llamado citoplasma), que están conectados por poros nucleares. El otro compartimiento, llamado sistema vesicular, es contiguo con el exterior de la célula y abarca el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, los lisosomas y diversas vesículas endocíticas y exocíticas más pequeñas (figura 5-17).

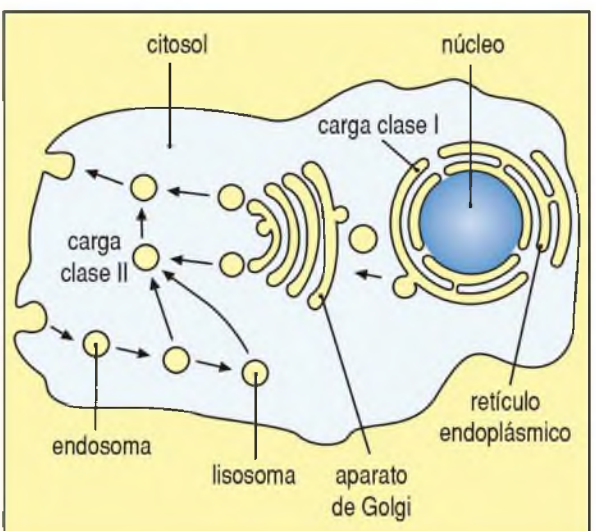


Figura 5-17 Las moléculas MHC clase I y clase II cargan los péptidos que se producen en dos compartimientos diferentes de la célula. Un compartimiento consiste del citosol y el núcleo. Están conectados por poros en la membrana nuclear. El otro compartimiento es el sistema vesicular,

que consiste del retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, las vesículas endocíticas y los lisosomas. Diferentes grupos de patógenos explotan los dos compartimientos celulares. Los péptidos producidos por la degradación de proteínas en el citosol se bombean a la luz del retículo endoplásmico donde se cargan a las moléculas MHC clase I y después son llevados por las vesículas secretoras a través del aparato de Golgi a la membrana plasmática. Los péptidos producidos por la degradación de proteínas en los lisosomas se transportan a los endosomas, donde se cargan en las moléculas MHC clase II y después se llevan a la membrana plasmática.

En el citosol ocurre traducción de proteínas y éste es un proceso ineficaz que en ocasiones produce proteínas humanas plegadas de forma incompleta e inadecuada que se dirigen para degradación y reciclaje por las proteasas intracelulares. Con una infección viral, la síntesis de proteínas virales queda sujeta al mismo escrutinio y control de calidad que las proteínas humanas. Algunos de los péptidos producidos por esta degradación de proteína se transportan del citosol a lo largo de la membrana intracelular hacia el retículo endoplásmico, que es donde se unen a MHC I si su longitud y secuencia son correctas. A continuación se exportan complejos de péptidos unidos a moléculas MHC clase I a través del aparato de Golgi a la membrana plasmática. En células sanas, todos los péptidos unidos a MHC clase I se derivan de proteínas humanas y proteínas virales. En este contexto, las proteínas y péptidos humanos se denominan **proteínas propias** y **péptidos propios** en tanto que las proteínas y los péptidos patógenos se denominan **proteínas no propias** y **péptidos no propios.**

Una importante función del sistema vesicular es la captación por fagocitosis y endocitosis de los nutrientes, señales moleculares y componentes moleculares y celulares dañados de la circulación. Dado que estos materiales se mueven hacia adentro a los lisosomas, se degradan, produciendo grandes cantidades de péptidos. En la unión que conecta las vías endocíticas y exocíticas, los péptidos de una secuencia compatible pueden unirse a moléculas MHC clase II que se mantienen ahí esperando por un péptido adecuado. En ausencia de una infección extracelular, las moléculas MHC clase II se unen sólo a péptidos propios, pero en presencia de infección, a menudo causada por bacterias, los péptidos no propios derivados de la captación y degradación de bacterias y sus productos también están unidos por moléculas MHC clase II.

Debido a que los dos compartimientos celulares están sujetos a infección por dos tipos diferentes de microorganismos, el sistema inmunitario ha desarrollado dos vías paralelas para vigilar su salud. Estos implican dos tipos de moléculas MHC, que unen péptidos en dos compartimientos celulares distintos y los presentan a dos tipos de linfocito T.

5-11 Los péptidos generados en el citosol se transportan al retículo endoplásmico, donde se unen a moléculas MHC clase I

La degradación en el citosol de proteínas que están dañadas, mal plegadas o que ya no se requieren, se consigue a través de un complejo proteínico grande en forma de barril conocido como **proteasoma,** que constituye hasta 1% de la proteína celular. Formando el barril o centro del proteasoma se encuentran cuatro anillos de siete subunidades de polipéptidos, cada uno con una masa molecular de 20 a 30 kDa. Las subunidades β_1, β_2 y β_5 de los dos anillos internos tienen diversas actividades de proteasa que en combinación degradan de forma eficiente las proteínas que se encuentran en el interior de la cámara catalítica. En cualquier extremo del barril se encuentran dos complejos proteínicos idénticos, llamados tapas reguladoras 19S, que reconocen proteínas destinadas para la degradación y las dirigen a la cámara catalítica (figura 5-18, panel izquierdo).

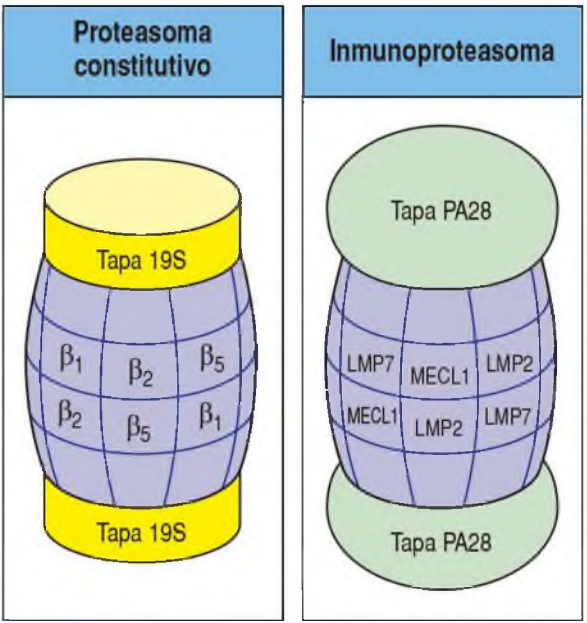


Figura 5-18 Estructuras del proteasoma constitutivo y el inmunoproteasoma.

En presencia de infección, las células pueden modificar la estructura de sus proteasomas de modo que favorezcan la producción de péptidos que se unen a las moléculas MHC clase I. Estos cambios son inducidos por interferón γ (IFN-γ), la citocina secretada por las células NK durante la respuesta de inmunidad innata. Un efecto del IFN-γ es inducir la producción de subunidades alternativas que remplazan a las subunidades β y alteran las actividades proteolíticas, de modo que hay mayor escisión después de residuos hidrófobos y menor escisión después de residuos ácidos. Esto aumenta la producción de péptidos con aminoácidos

hidrófobos o básicos en la terminal carboxilo, características que les permite unirse a las moléculas MHC clase I. Un segundo efecto de IFN-γ es inducir la producción de las subunidades PA28α y PA28β que forman una tapa, el complejo activador de proteasoma 20S, que sustituye a la tapa reguladora 19S y acelera la liberación de péptidos del proteasoma (figura 5-18, panel derecho).

La forma modificada del proteasoma en las células expuestas a IFN-γ se denomina **inmunoproteasoma,** en tanto que la forma presente en ausencia de infección e IFN-γ se conoce como **proteasoma constitutivo.**

Una vez formados, los péptidos antigénicos se transportan fuera del citosol hacia el retículo endoplásmico (figura 5-19). El transporte de péptidos a través de la membrana del retículo endoplásmico corre a cargo de una proteína insertada en la membrana, que se llama **transportador asociado al procesamiento de antígeno (TAP)**. TAP es un heterodímero formado por dos cadenas polipeptídicas estructuralmente relacionadas, TAP-1 y TAP-2. TAP es un miembro de una gran familia de transportadores que dependen de la unión e hidrólisis de ATP para llevar a cabo sus funciones de transporte. Los tipos de péptido que se transportan principalmente por TAP son similares a los que se unen a las moléculas MHC clase I: de ocho o más aminoácidos de largo y con residuos hidrófobos o básicos en el extremo carboxilo. La mayoría de los péptidos transportados por TAP no tienen éxito para unir una molécula MHC clase I; se transportan fuera del retículo endoplásmico y de vuelta al citosol.

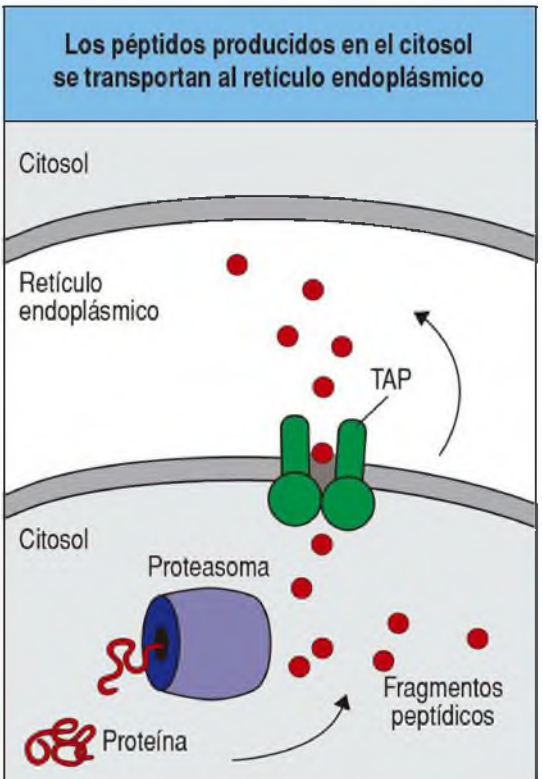


Figura 5-19 Formación y transporte de péptidos que se unen a moléculas MHC clase I. En todas las células, los proteasomas degradan proteínas celulares mal plegadas, dañadas o que ya no son necesarias. Cuando una célula se infecta, las proteínas derivadas del patógeno presentes en el citosol también son degradadas por el proteasoma. Los péptidos son transportados desde el citosol hacia la luz del retículo endoplásmico por la proteína llamada transportador asociado con

procesamiento de antígeno (TAP), que se encuentra embebida en la membrana del retículo endoplásmico.

Una enfermedad genética rara conocida como síndrome de linfocito desnudo tipo 1 o deficiencia de MHC de clase I, en la cual el TAP no es funcional por lo que los péptidos no se transportan correctamente al retículo endoplásmico. Los pacientes con este defecto expresan menos del 1% del nivel normal de moléculas de clase I en la superficie de sus células. Estas personas tienen bajas respuestas de células T CD8 frente a infecciones virales y sufren infecciones respiratorias crónicas a edades tempranas.

5-12 Las moléculas MHC clase I unen péptidos como parte de un complejo de carga de péptido

La microglobulina β_2 y las cadenas pesadas de MHC clase I recién sintetizadas también se llevan al retículo endoplásmico, donde continúan su plegamiento y asociación y por último se unen al péptido, punto en el cual completan su plegamiento. Al plegamiento y la carga de péptido correctos de las moléculas MHC clase I contribuyen proteínas llamadas "chaperonas". Se trata de proteínas que ayudan al correcto plegamiento y ensamblaje de subunidades de otras proteínas al tiempo que las mantienen libres de daño hasta que están listas para ingresar en las vías celulares y realizar sus funciones.

Cuando las cadenas pesadas de MHC clase I ingresan por primera vez en el retículo endoplásmico se unen a la proteína de membrana conocida como **calnexina**, que retiene la cadena pesada parcialmente plegada en el retículo endoplásmico (figura 5-20). La calnexina es una lectina dependiente de calcio que se une a oligosacáridos ligados a asparagina de las glucoproteínas de múltiples subunidades, lo que incluye receptores de linfocitos T e inmunoglobulinas, y las retiene en el retículo endoplásmico hasta que sus subunidades se han plegado y relacionado correctamente.

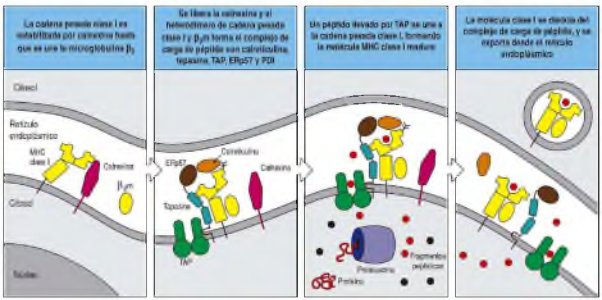


Figura 5-20 Las proteínas del complejo de carga de péptido ayudan al ensamblaje y la carga del péptido en las moléculas MHC clase I en el retículo endoplásmico. Las cadenas pesadas de las moléculas MHC clase I se ensamblan en el retículo endoplásmico con la proteína de membrana calnexina. Cuando este complejo se une a la microglobulina β2 (β2m), la molécula MHC clase I

parcialmente plegada se libera de la calnexina y se asocia con TAP, tapasina, calreticulina, ERp57 y proteíndisulfuro isomerasa (PDI) para formar el complejo de carga de péptido. La molécula MHC clase I es retenida en el retículo endoplásmico hasta que se une a un péptido, momento en el cual se completa su plegamiento. El complejo péptido:molécula MHC se libera entonces de las otras proteínas y sale del retículo endoplásmico para su transporte a la superficie celular.

Cuando la cadena pesada de MHC clase I se ha plegado, formado sus enlaces disulfuro y unido a la microglobulina β_2, se libera la calnexina y el heterodímero se incorpora entonces en el **complejo de carga del péptido**. El componente central de este complejo es la **tapasina**, una proteína puente que lleva al heterodímero de microglobulina β_2 y a la cadena pesada clase I en estrecha proximidad con TAP. Los dos dominios tipo inmunoglobulina extracelular de tapasina se unen a los dominios α_2 y α_3 de la cadena pesada MHC clase I, en tanto que TAP y tapasina interactúan a través de sus regiones que abarcan la membrana. El efecto de este puente es que el surco vacío de unión al péptido de la molécula MHC clase I está colocado para recibir péptidos del TAP. Otras dos proteínas contribuyen al complejo de carga peptídico: **calreticulina,** un chaperón soluble relacionado con calnexina que se une a la cadena pesada MHC clase I; y **ERp57,** una reductasa de tiol que está relacionada con tapasina mediante un enlace disulfuro. ERp57 estabiliza el complejo de carga peptídica físicamente al interactuar con calreticulina y enzimáticamente al proteger al enlace disulfuro del dominio α_2 de la cadena pesada clase I de ser roto por reducción química.

La interacción de tapasina con una cadena pesada MHC clase I hace que el surco de unión peptídica esté en una conformación más abierta que la que existe en las moléculas MHC clase I unida a péptido. Esto reduce la fuerza general del sitio de unión peptídica, haciéndolo más selectivo para los péptidos que se unen de forma estrecha. Muchos de los péptidos que TAP envía al sitio de unión no forman un complejo estable y pronto se disocian. La llegada de un péptido que se une de forma estrecha con la molécula de clase MHC I provoca cambios conformacionales que rompen el enlace de tapasina, lo que permite que la molécula MHC clase I abandone el complejo de carga del péptido y salga del retículo endoplásmico en una vesícula cubierta por membrana. Viaja a través de Golgi, donde la glucosilación MHC clase I se completa para seguir a la membrana plasmática.

El proceso por el que la tapasina ayuda al heterodímero de cadena pesada

clase I y a la microglobulina β_2 a probar varios péptidos hasta que encuentran uno que sea compatible es un aspecto de lo que se conoce como **edición peptídica.** En ocasiones, un péptido se une fuertemente al sitio de unión peptídica a través de los contactos que hace con su terminal carboxilo, pero es demasiado largo para ajustar con precisión en el surco (figura 5-21). En tal caso, una enzima llamada **aminopeptidasa del retículo endoplásmico (ERAP)** elimina aminoácidos en secuencia desde el extremo aminoterminal del péptido hasta que mejora el ajuste. Este mecanismo también contribuye a la edición peptídica.

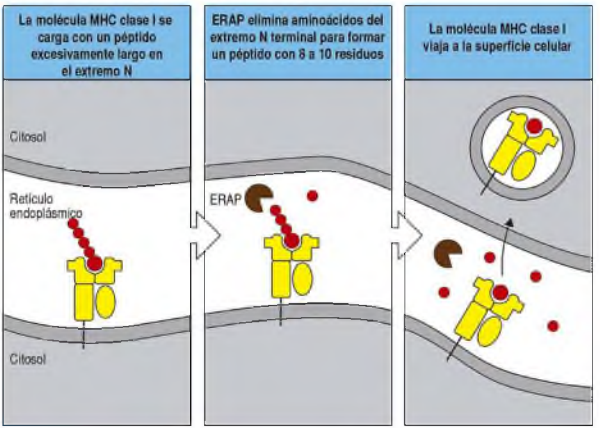


Figura 5-21 En el retículo endoplásmico, una aminopeptidasa puede recortar péptidos unidos a moléculas MHC clase I a fin de mejorar su afinidad de unión. La aminopeptidasa del retículo endoplásmico (ERAP) se une a moléculas MHC clase I en las cuales el extremo amino de un péptido excesivamente largo sobresale del sitio de unión. Elimina los residuos accesibles para dejar un péptido de 8 a 10 aminoácidos con mejor ajuste en el heterodímero de cadena pesada clase I y microglobulina β2. No se sabe si ERAP actúa sobre la molécula clase I sola, como se ilustra aquí, o cuando es parte del complejo de carga de péptido, o en ambas circunstancias.

A pesar de la edición peptídica en el complejo de carga peptídica, algunas moléculas MHC clase I emergen del retículo endoplásmico llevando un

péptido débilmente unido que se cae del surco de unión peptídica durante el transporte. Cuando esto ocurre, la calreticulina en la membrana de la vesícula puede estabilizar el heterodímero de la cadena mesada MHC clase I y la microglobulina β_2 y hay un mecanismo que puede reciclar esta molécula MHC clase I "vacía" de vuelta al retículo endoplásmico, donde de nuevo puede tratar de adquirir un péptido de unión estrecha. Este es un modo adicional de edición peptídica. Si una molécula MHC clase I va a ser eficaz para presentar los antígenos peptídicos a los linfocitos T necesita alcanzar la superficie celular y aferrarse a su péptido por un periodo prolongado. Los diversos mecanismos de edición peptídica ayudan a satisfacer este requisito.

5-13 Los péptidos presentados por moléculas MHC clase II se generan en vesículas intracelulares acidificadas

Las proteínas de bacterias extracelulares, partículas virales extracelulares y antígenos protéicos solubles son procesados por una vía intracelular distinta de la seguida por las proteínas citosólicas, y sus fragmentos peptídicos terminan unidos a moléculas MHC clase II. Esta vía explota los mecanismos que usan las células para captar nutrientes, hormonas y otras señales moleculares del ambiente inmediato, la cual es común en fagocitos para fines de defensa. La mayoría de las células interiorizan continuamente líquido extracelular y material unido a su superficie, por el proceso de endocitosis o fagocitosis. Las células especializadas en la fagocitosis y la defensa contra la infección –células dendríticas, macrófagos y neutrófilos– también tienen receptores en su superficie los cuales se unen a las superficies de los patógenos y promueven su fagocitosis (Sección 2-6). Todos estos mecanismos de captación producen vesículas intracelulares en las cuales la membrana vesicular proviene de la membrana plasmática y la luz contiene material extracelular. Las vesículas de captación que se producen en todas las células se llaman endosomas y las vesículas más grandes formadas por fagocitos, que pueden acomodar microorganismos enteros y células humanas apoptóticas, se denominan fagosomas.

Estas vesículas membranosas se hacen parte de un sistema interconectado de vesículas que lleva materiales hacia y desde la superficie celular. A medida que las vesículas viajan hacia dentro desde la membrana plasmática, su interior se acidifica por la acción de bombas de protones en la membrana vesicular y se fusionan con otras vesículas, como los lisosomas, que contienen proteasas e hidrolasas que son activas en condiciones ácidas. Dentro de los fagolisosomas formados por esta fusión, las enzimas degradan el contenido de las vesículas para producir, entre otras cosas, péptidos de las proteínas y glucoproteínas de los patógenos interiorizados.

Los microorganismos presentes en el ambiente extracelular son captados por macrófagos y células dendríticas por fagocitosis, y entonces se degradan dentro de los fagolisosomas. Los linfocitos B también se unen a antígenos específicos a través de su inmunoglobulina de superficie, y luego interiorizan estos antígenos a través de endocitosis mediada por receptor. Dichos antígenos son degradados de modo similar dentro del sistema vesicular. Los péptidos que se producen dentro de los

fagolisosomas se unen a moléculas MHC clase II dentro del sistema vesicular, y los complejos péptido:MHC clase II son llevados a la superficie celular por vesículas salientes. Así, la vía MHC clase II muestrea el ambiente extracelular, con lo que complementa la vía MHC clase I, que muestrea el ambiente intracelular (figura 5-22).

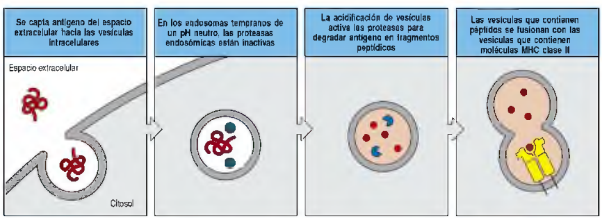


Figura 5-22 Los péptidos que se unen a las moléculas MHC clase II se generan en vesículas endocíticas acidificadas. En el caso que aquí se ilustra, un antígeno extraño extracelular, como una bacteria o un antígeno bacteriano, ha sido captado por una célula presentadora de antígeno, como un macrófago o una célula dendrítica inmadura. En otros casos, la fuente del antígeno peptídico puede ser una bacteria o un parásito que ha invadido la célula para replicarse en las vesículas intracelulares. En ambas situaciones, la vía procesadora de antígeno es la misma. El pH de los endosomas que contienen los patógenos ingeridos disminuyen de forma progresiva a medida que se mueven hacia adentro, activando las proteasas dentro de las vesículas que degradan el material fagocitado. En algún punto de su vía a la superficie celular, las moléculas MHC clase I recién sintetizadas pasan a través de estas vesículas acidificadas y unen fragmentos de péptido del antígeno, transportándolos a la superficie celular.

Las micobacterias que causan la lepra y la tuberculosis, en realidad aprovechan el sistema vesicular como un sitio protegido para su crecimiento y multiplicación intracelular. Dado que sus proteínas no ingresan en el citosol, no son procesadas y presentadas a linfocitos T CD8 citotóxicos por las moléculas MHC clase I. Se protegen de la degradación por enzimas lisosómicas al prevenir la fusión del fagosoma con un lisosoma. Ello también impide la presentación de antígenos micobacterianos por moléculas MHC clase II.

5-14 La cadena invariante impide que las moléculas MHC clase II fijen péptidos en el retículo endoplásmico

Las cadenas α y β MHC clase II recién sintetizadas se llevan de los ribosomas a las membranas del retículo endoplásmico. Aquí, una cadena α y una β se asocian con una tercera cadena, denominada **cadena invariante** (figura 5-23). Se le llama así porque es idéntica en todos los individuos, mientras que las cadenas α y β varían de una persona a otra. Una función de la cadena invariante es evitar que las moléculas MHC clase II se unan a los péptidos en el retículo endoplásmico. La cadena invariante también estabiliza la conformación de las moléculas MHC clase II hasta que se une a péptido. Una tercera función de la cadena invariante es que suministra moléculas MHC clase II a vesículas endocíticas especializadas donde se unen a péptidos.

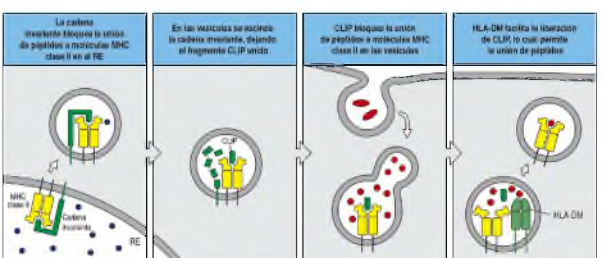


Figura 5-23 La cadena invariante impide la unión de péptidos a una molécula MHC clase II antes de que ésta llegue al sitio de degradación de proteínas extracelulares. En el retículo endoplásmico (RE), las cadenas α y β MHC clase II se ensamblan con una cadena invariante que llena el surco de unión a péptido; este complejo se transporta a las vesículas acidificadas del sistema endocítico. La cadena invariante se degrada, dejando un pequeño fragmento llamado péptido de cadena invariante asociado a clase II (CLIP) en el sitio de unión a péptido. La proteína de membrana vesicular HLA-DM cataliza la liberación del fragmento CLIP y su sustitución por un péptido derivado del antígeno que experimentó endocitosis y degradación dentro del interior ácido de las vesículas.

Esas vesículas, que se han llamado **MIIC** (por **compartimiento de MHC clase II**), contienen catepsina S y otras proteasas que atacan de manera

selectiva la cadena invariante. Una serie de escisiones deja sólo un pequeño fragmento de la cadena invariante que cubre hasta el sitio de unión a péptido de la molécula MHC clase II. Este fragmento recibe el nombre de **péptido de cadena invariante asociado a clase II (CLIP)**. A la eliminación de CLIP y la unión al péptido contribuye la interacción de la molécula MHC clase II con una glucoproteína en la membrana vesicular llamada **HLA-DM** (figura 5-23). HLA-DM es una forma especializada de molécula MHC clase II que no puede unirse a péptidos ni aparece en la superficie celular y se concentra en MIIC. La parte que desempeña en cargar las moléculas MHC clase II con péptidos es análoga a la de tapasina al cargar moléculas MHC clase I. Al unirse a la molécula MHC clase II, HLA-DM causa cambios conformacionales que abren el surco de unión a péptidos, facilitando la disociación de CLIP y la unión de otros péptidos. Si bien permanece unida a HLA-DM, la molécula MHC clase II puede probar una sucesión de péptidos hasta que uno se une de forma lo suficientemente estrecha para inducir el cambio conformacional que libera HLA-DM. Una vez cargadas con el péptido, las moléculas MHC clase II dejan el compartimiento MIIC en las vesículas que las transportan a la membrana plasmática.

HLA-DO es una segunda molécula MHC clase II especializada que no puede unir péptidos, está ausente de la superficie celular y se confina a las vesículas intracelulares. La función de HLA-DO es antagonizar HLA-DM. Cuando HLA-DO se une con HLA-DM, ésta última no puede liberar CLIP de las moléculas MHC clase II. El equilibrio entre HLA-DM y HLA-DO está controlado por IFN γ, que aumenta la expresión de HLA-DM pero no la de HLA-DO. En presencia de infección, cuando se elabora IFN γ, primero por las células NK y después por los linfocitos T efectores, HLA-DM se elabora en exceso de HLA-DO y por lo tanto aumenta la presentación de péptidos antigénicos por parte de las moléculas MHC clase II.

5-15 La presentación cruzada permite a los antígenos extracelulares ser presentados por MHC clase I

A lo largo de esta parte del capítulo, se ha puesto énfasis en la segregación de la célula en dos compartimientos discretos que se relacionan con infecciones distintivas, moléculas MHC y linfocitos T. Esta situación no es absoluta, como se hace aparente al estudiar las infecciones virales. Las personas infectadas con virus de la hepatitis C presentan una respuesta de linfocitos T CD8 citotóxicos que eliminan a los hepatocitos infectados con el virus. La estimulación de los linfocitos T vírgenes para montar esta respuesta requiere que las células dendríticas o los macrófagos presenten péptidos derivados de virus en las moléculas MHC clase I a los linfocitos T CD8 vírgenes. Debido a que el virus de la hepatitis C infecta sólo a los hepatocitos y no a las células de Kupffer, las células tipo macrófago del hígado, la única manera en que éstas puedan adquirir proteínas virales es mediante la fagocitosis o la endocitosis de los hepatocitos infectados muertos, agonizantes o desintegrándose. Esta es la vía convencional de presentación por MHC clase II y la presentación eventual de estos antígenos a los linfocitos T CD8 vírgenes implica que los antígenos ubicados en la vía clase II de presentación de antígeno puedan transferirse a la vía clase I de presentación de antígeno. Este fenómeno se conoce como **presentación cruzada** (figura 5-24). Cuando se inicia una respuesta inmunitaria mediante presentación cruzada, esto se conoce como **activación cruzada** de la respuesta inmunitaria.

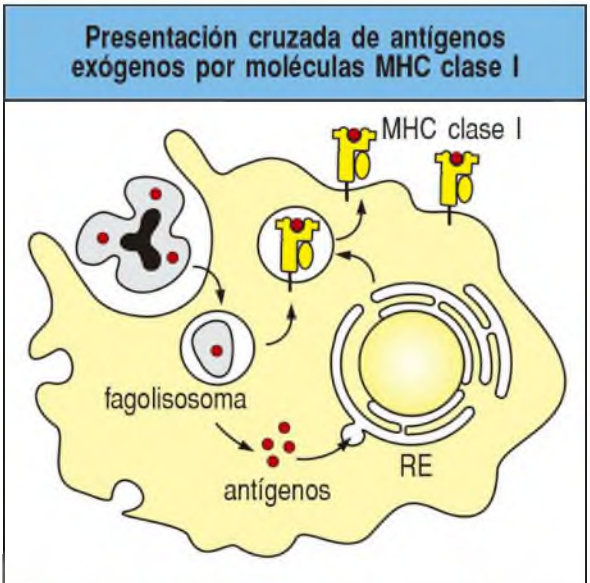


Figura 5-24 **Presentación cruzada de antígenos extracelulares por moléculas MHC clase I.**

Aunque los fenómenos de presentación cruzada y activación cruzada están bien establecidos, el mecanismo subyacente aún no está del todo definido. Una hipótesis es que la fagocitosis de las células permite que los complejos de moléculas MHC clase I y péptidos virales se transfieran del hepatocito muerto a las membranas de las vesículas intracelulares dentro de la célula de Kupffer, con el transporte subsecuente a la superficie celular, donde pueden relacionarse con los receptores de los linfocitos T CD8. Otra teoría es que los componentes virales se envían de las vesículas endocíticas hacia el citosol para su degradación por el proteasoma y la presentación por la vía usual MHC clase I.

5-16 Las moléculas MHC clase I son expresadas por la mayoría de los tipos celulares, las moléculas MHC clase II son expresadas por unos cuantos tipos celulares

Las respuestas de los linfocitos T están guiadas en direcciones apropiadas por la expresión diferencial de las dos clases de moléculas MHC polimórficas en las células humanas (figura 5-25). Casi todas las células en el cuerpo expresan moléculas MHC clase I de forma constitutiva. Debido a que todos los tipos celulares son susceptibles a las infecciones virales, esto permite la destrucción de cualquier tipo de célula infectada por los linfocitos T CD8 efectores citotóxicos. El eritrocito es uno de los pocos tipos de células humanas que carecen de moléculas MHC clase I.

Tejido/célula	MHC	
	Clase I	Clase II
Hematopoyético		
Linfocitos T	+ + +	+^
Linfocitos B	+ + +	+ + +
Macrófagos	+ + +	+ +
Células dendríticas	+ + +	+ + +
Neutrófilos	+ + +	−
Eritrocitos	−	−
No hematopoyético		
Hepatocitos	+	−
Epitelio de riñón	+	−
Cerebro	+	−†

Figura 5-25 Distribución tisular de las moléculas MHC. *Los linfocitos T activados expresan moléculas MHC clase II, en tanto que los linfocitos T en reposo no lo hacen. † La mayoría de los tipos celulares en el cerebro son negativos a MHC clase II, pero las células microgliales, que se relacionan con los macrófagos son positivas a MHC clase II.

En contraste, las moléculas MHC clase II están expresadas de forma

constitutiva sólo por unos cuantos tipos celulares, notablemente linfocitos B, macrófagos y células dendríticas. Estas células del sistema inmunitario se especializan en la captación, procesamiento y presentación de antígenos del ambiente extracelular. Esta distribución de moléculas MHC clase II es consistente con su función de alertar a los linfocitos CD4 T de la presencia de infecciones extracelulares. Para ser eficaces, esta función no debe ser realizada por cada célula dentro de un órgano o tejido, sino por una cantidad suficiente de células especializadas equipadas para cuidar del territorio extracelular. En reconocimiento de esta función, los linfocitos B, los macrófagos y las células dendríticas se denominan **células presentadoras de antígenos profesionales.**

5-17 El receptor del linfocito T reconoce específicamente tanto al péptido como a la molécula MHC

Una vez que un complejo molecular péptido:MHC aparece en la superficie celular, puede ser reconocido por su correspondiente receptor del linfocito T. Cuando este último receptor se une a un complejo péptido:MHC hace contacto tanto con el péptido como con la superficie circundante de la molécula MHC. Así, cada complejo péptido:MHC forma un ligando único para un receptor del linfocito T.

El piso del surco de unión a péptido de ambas clases de molécula MHC se forma por ocho tramos de lámina plegada β antiparalelas, sobre los cuales yacen dos hélices α antiparalelas (figura 5-16). El péptido se coloca entre las hélices y paralelo a ellas, de modo que las superficies superiores de las hélices y el péptido forman una superficie toscamente planar a la cual se une el receptor del linfocito T. Los residuos del péptido que se unen a la molécula MHC yacen en lo profundo del surco de unión al péptido y son inaccesibles al receptor del linfocito T; cadenas laterales de otros aminoácidos del péptido se extienden fuera del sitio de unión y se unen al receptor del linfocito T.

En su organización general, el sitio de unión al antígeno del receptor del linfocito T recuerda al de un anticuerpo (figura 5-2). La interacción entre receptores del linfocito T y ligandos constituidos por péptidos unidos a moléculas MHC se ha visualizado por cristalografía de rayos X. El análisis de varios de estos complejos ha revelado interacciones ampliamente similares para péptidos unidos a moléculas MHC clase I o clase II, como se ilustra aquí principalmente para la interacción MHC clase I con péptido (figura 5-26). El receptor del linfocito T se une al complejo péptido:MHC clase I con el eje mayor del sitio de unión orientado diagonalmente a través del surco de unión a péptido de la molécula MHC clase I (figura 5-26, recuadro d). El receptor del linfocito T se une a un complejo péptido:MHC clase II en una orientación similar (figura 5-26, recuadro e). Las asas CDR3 de las cadenas α y β del receptor del linfocito T forman la parte central del sitio de unión y sujetan la cadena lateral de uno de los aminoácidos en la mitad del péptido. Las asas CDR1 y CDR2 forman la periferia del sitio de unión y hacen contacto con las hélices α de la molécula MHC. Las asas CDR3 que hacen contacto directo con el péptido son la parte más variable del sitio de reconocimiento de antígeno del receptor del linfocito T; las asas CDR3 de la cadena α incluye la unión entre las secuencias V y J, y la CDR3 de la cadena β incluye las uniones entre V y D, la totalidad del segmento D, y la unión entre D y J.

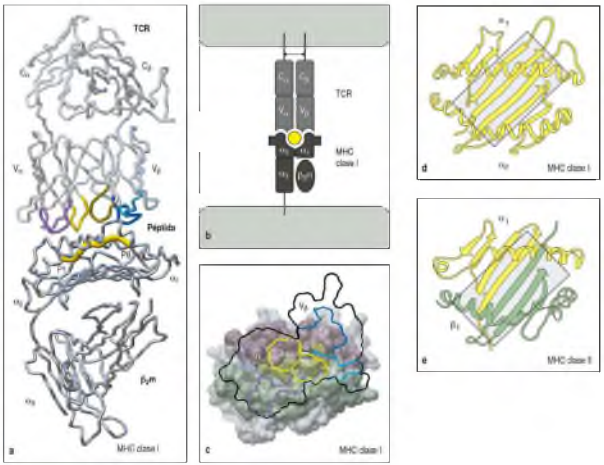


Figura 5-26 Complejo péptido:MHC::receptor del linfocito **T**. El recuadro **a** es un diagrama del esqueleto polipeptídico del complejo de un receptor del linfocito **T** (TCR) unido a su ligando péptido:MHC clase I. El recuadro **b** es una representación esquemática de esta vista del complejo receptor:ligando. En el recuadro **a** las CDR están coloreadas: las CDR1 y CDR2 de la cadena α son de color azul claro y oscuro, respectivamente. La CDR3 de la cadena α es amarilla y la CDR3 de la cadena β es amarilla oscuro. El péptido de ocho aminoácidos es de color amarillo, y se indican las posiciones del primero (P1) y último (P8) aminoácidos. El recuadro **c** es una vista girada a 90° del panel **a** y muestra la superficie del ligando péptido:MHC clase II y la huella dejada en él por el receptor del linfocito **T** (delineada en negro). Dentro de esta huella se delinean las contribuciones de las CDR en diferentes colores, y se rotulan. En los recuadros **d** y **e** se muestran de manera esquemática las orientaciones diagonales del receptor del linfocito T con respecto a los surcos de unión a péptido de las moléculas MHC clase I y clase II, respectivamente. El receptor del linfocito **T** se representa por el rectángulo negro superpuesto en el diagrama de listón de los dominios de unión a péptido de las moléculas MHC. Recuadros **a** y **c** cortesía de I.A. Wilson.

Resumen

Los linfocitos T que expresan receptores α:β reconocen péptidos presentados en las superficies celulares por moléculas MHC, el tercer tipo de molécula de unión antígeno en el sistema inmunitario adaptativo. Sin embargo, a diferencia de las inmunoglobulinas y receptores del linfocito T, las moléculas MHC tienen sitios de unión promiscuos, y cada molécula MHC puede unirse a péptidos de muchas secuencias de aminoácidos distintas. Los péptidos se producen por la degradación intracelular de proteínas de agentes infecciosos y de proteínas propias. Un linfocito T α:β expresa el correceptor CD8 y reconoce péptidos presentados por moléculas MHC clase I, o expresa el correceptor CD4 y reconoce péptidos presentados por moléculas MHC clase II. El correceptor CD8 interactúa de manera específica con moléculas MHC clase I, y el correceptor CD4 interactúa específicamente con moléculas MHC clase II. Los antígenos proteínicos de fuentes intracelulares y extracelulares son procesados hasta péptidos por dos vías distintas. Los péptidos generados en el citosol a partir de virus y otros patógenos intracitosólicos ingresan en el retículo endoplásmico, donde se unen a moléculas MHC clase I (figura 5-27). De este modo, tales péptidos son reconocidos por linfocitos T CD8, que se especializan en combatir infecciones intracelulares. Dado que todas las células humanas son susceptibles a la infección, las moléculas MHC clase I se expresan en la mayoría de los tipos celulares. El material extracelular que ha sido captado por endocitosis se degrada a péptidos en vesículas endocíticas, y esos péptidos se unen a moléculas MHC clase II dentro del sistema vesicular. El complejo resultante es reconocido por linfocitos T CD4 que se especializan en combatir fuentes extracelulares de infección, movilizando otras células del sistema inmunitario, como linfocitos B y macrófagos. Las moléculas MHC clase II se expresan en unos pocos tipos celulares del sistema inmunitario que se especializan en captar antígenos extracelulares de modo eficiente y activar linfocitos T CD4. La presentación cruzada de antígenos extracelulares por moléculas MHC clase I capacita a las células presentadoras de antígeno profesionales para estimular respuestas de linfocitos T CD8 citotóxicos contra virus que no las infectan directamente.

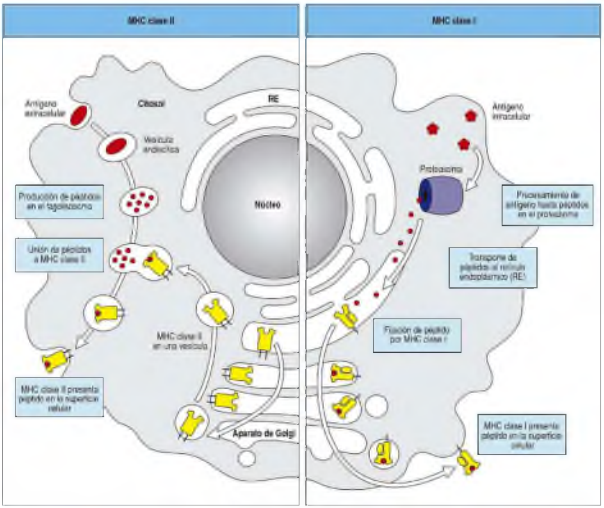


Figura 5-27 El procesamiento de antígenos para su presentación por moléculas MHC clase II o clase I ocurre en diferentes compartimientos celulares. La mitad izquierda de la figura muestra el destino de los péptidos derivados de antígenos y patógenos extracelulares. El material extracelular es captado por endocitosis y fagocitosis en el sistema vesicular de la célula, en este caso un macrófago. Proteasas presentes en estas vesículas degradan proteínas para producir péptidos que son fijados por moléculas MHC clase II, las cuales se han transportado a las vesículas vía el retículo endoplásmico (RE) y el aparato de Golgi. El complejo péptido:MHC clase II es llevado a la superficie celular en vesículas salientes. La mitad derecha de la figura muestra el destino de los péptidos generados en el citosol como resultado de infección por virus o bacterias intracitosólicas. Las proteínas de tales patógenos se degradan a péptidos en el citosol por acción de los proteasomas, y tales péptidos se unen a moléculas MHC clase I. El complejo péptido MHC clase I se transporta a la superficie celular vía el aparato de Golgi.

Complejo principal de histocompatibilidad

Moléculas MHC y otras proteínas implicadas en procesamiento y presentación de antígeno se codifican en un grupo de genes estrechamente ligados, que en el ser humano se localiza en el cromosoma 6. Esta región se denomina complejo principal de histocompatibilidad (MHC) debido a que fue el primero que se reconoció como el lugar de genes que hace que los linfocitos T rechacen tejidos trasplantados desde donadores no emparentados con los receptores. Hoy se sabe que estos genes codifican las moléculas MHC clase I y clase II que presentan antígenos a los linfocitos T. Para algunas moléculas MHC clase I y clase II existen numerosas variantes genéticas en la población humana, cada una de las cuales es diferente en los péptidos que une y los receptores de linfocitos T que reconoce. Estas diferencias, de forma individual o colectiva, han ayudado a la especie humana a sobrevivir la depredación por muchos y diversos patógenos. Aunque la magnitud de la diversidad de moléculas MHC es mucho menor que la de inmunoglobulinas o receptores del linfocito T, tiene un efecto importante en la respuesta inmunitaria, la susceptibilidad a las enfermedades y la práctica de la medicina. De hecho, el MHC es la región del genoma con una correlación más fuerte con la enfermedad humana y con el rango más amplio y el mayor número de enfermedades. Debido a su impacto sobre la práctica clínica, en especial el trasplante de tejidos, la diversidad de MHC se ha estudiado ampliamente en la población humana, más allá que en ninguna otra especie. En esta parte del capítulo consideramos la naturaleza y la función de la diversidad MHC y las consecuencias inmunitarias para los humanos.

5-18 La diversidad de las moléculas MHC en la población humana se debe a familias multigénicas y polimorfismo genético

Las moléculas de MHC humano se denomina **antígeno leucocitario humano (HLA)** porque los anticuerpos empleados para identificar moléculas MHC humanas reaccionan con los leucocitos sanguíneos pero no con los eritrocitos, que carecen de moléculas MHC. Esta observación distingue al MHC de los otros sistemas conocidos de antígenos de superficie celular, por ejemplo el sistema ABO que debe ser compatible en la transfusión sanguínea, todos los cuales implican antígenos presentes en la superficie de los eritrocitos. Las moléculas MHC clase I y clase II humanas se denominan **moléculas HLA clase I** y **moléculas HLA clase II**, respectivamente.

En contraste con las inmunoglobulinas y receptores del linfocito T, las moléculas MHC clases I y II son codificadas por genes convencionalmente estables que no experimentan reordenamiento ni ningún desarrollo o proceso somático de cambio estructural. La diversidad hereditaria de las moléculas MHC tiene dos componentes. El primero es la existencia de **familias génicas**, consistentes en múltiples genes similares que codifican las cadenas pesadas de la molécula MHC clase I, las cadenas α de las moléculas MHC clase II y las cadenas β de las moléculas MHC clase II. El segundo componente es el **polimorfismo genético**, que es la presencia en la población de múltiples formas alternas de un gen, o alelos.

Los productos protéicos de los diferentes genes en una familia de moléculas MHC clase I o clase II se denominan **isotipos**. Las distintas formas de cualquier gen dado se llaman alelos, y las proteínas que codifican reciben el nombre de **alotipos**. Cuando se considera la diversidad de moléculas MHC clase I o clase II que surge de la combinación de múltiples genes y múltiples alelos, el término **isoforma** puede ser útil para denotar cualquier proteína MHC específica. Los numerosos alelos de ciertos genes MHC clase I y clase II, y las muchas diferencias que los distinguen, hacen que estos genes sobresalgan entre otros genes polimórficos, y por tanto se dice que son **altamente polimórficos**. Los genes MHC clase I y clase II que no presentan polimorfismo se describen como **monomórficos**, y los que tienen unos pocos alelos se denominan **oligomórficos**. Una consecuencia importante

del alto polimorfismo genético es que la mayoría de los niños heredan de sus padres diferentes alelos de un gen, en cuyo caso se dice que cada niño es **heterocigoto**; los niños que heredan el mismo alelo de ambos padres son **homocigotos**.

En el ser humano hay seis isotipos MHC clase I, a saber **HLA-A**, **HLA-B**, **HLA-C**, **HLA-E**, **HLA-F** y **HLA-G**, y cinco isotipos MHC clase II, a saber **HLA-DM**, **HLA-DO**, **HLA-DP**, **HLA-DQ** y **HLA-DR** (figura 5-28). De los isotipos de la clase I, HLA-A, HLA-B y HLA-C son altamente polimórficos y su función es presentar antígenos a los linfocitos T CD8 y formar ligandos para receptores en células asesinas naturales (NK). HLA-E y HLA-G son oligomórficos y forman ligandos para receptores de la célula NK. Al parecer HLA-F actúa como chaperón que recupera otras moléculas HLA clase I que pierden sus péptidos en la superficie celular y los lleva de vuelta al interior de la célula. Los isotipos MHC clase II dhumanos también tienen una gama de propiedades. Las tres moléculas altamente polimórficas, **HLA-DP**, **HLA- DQ** y **HLA-DR**, son las que presentan antígenos peptídicos directamente a los linfocitos T CD4, mientras que las moléculas **HLA-DM** y **HLA-DO**, oligomórficas, supervisan la carga de péptido de HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR. En la figura 5-29 se presentan las cantidades de alelos que se conocen en la actualidad para cada *locus* HLA.

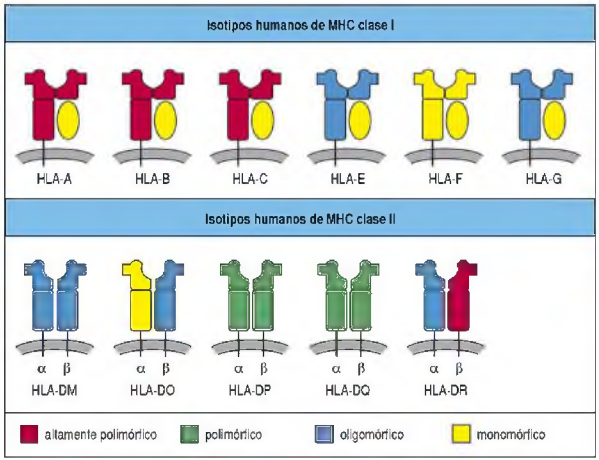


Figura 5-28 Los isotipos de las moléculas MHC clase I y clase II humanas difieren en función y magnitud de su polimorfismo. De los isotipos de moléculas MHC clase I humanas, HLA-A, HLA-B y HLA-C son altamente polimórficas. Presentan antígenos peptídicos a linfocitos T CD8 y también interactúan con receptores de la célula NK. HLA-E y HLA-G son oligomórficas e interactúan con receptores de la célula NK. HLA-F es intracelular, se desconoce su función y se encuentra como un solo isotipo. De los isotipos de las moléculas MHC clase II humanas, HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR son polimórficas y presentan antígenos peptídicos a linfocitos T CD4, mientras que HLA-DM y HLA-DO sólo existen en unos pocos isotipos, son intracelulares y regulan la carga de péptidos en HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR

HLA polymorphism		
MHC class	**HLA locus**	**Number of allotypes**
MHC class I	A	1939
	B	2577
	C	1595
	E	6
	F	4
	G	16
MHC class II	DMA	4
	DMB	7
	DOA	3
	DOB	5
	DPA1	17
	DPB1	286
	DQA1	32
	DQB1	499
	DRA	2
	DRB1	1158
	DRB3	46
	DRB4	8
	DRB5	17

Figura 5-29 Algunos genes HLA clase I y clase II son altamente polimórficos. Se indica el número de alelos funcionales conocidos en la población humana para cada gen. Los datos son del sitio de Internet http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/.

El polimorfismo de las moléculas HLA-A, B y C es la propiedad de la cadena pesada; la microglobulina β_2 es monomórfica. En contraste, los isotipos HLA clase II polimórficos difieren en la diversidad aportada por sus cadenas α y β. En HLA-DR, la cadena α casi no aporta diversidad, y la cadena β es altamente polimórfica, mientras que las cadenas α y β de HLA-DP y HLA-DQ son ambas polimórficas. De manera global, existe mayor diversidad en el HLA clase I que en el HLA clase II.

5-19 Los genes HLA clase I y clase II ocupan diferentes regiones del complejo HLA

El MHC humano, llamado complejo HLA, consta de alrededor de cuatro millones de pares de bases de DNA en el brazo corto del cromosoma 6 y se divide en tres regiones (figura 5-30). La **región clase I**, al final del extremo del complejo más alejado del centrómero cromosómico, contiene los seis genes HLA clase I que se expresan así como varios fragmentos génicos y genes clase I no funcionales. En el otro extremo del complejo está la **región clase II**, que contiene todos los genes clase II que se expresan y varios genes clase II no funcionales. Separando las regiones clase I y clase II hay una región de alrededor de un millón de pares de bases llamada **región clase III** o **MHC central**; aunque está densamente poblada de otros tipos de genes, no contiene genes clase I ni clase II. En el complejo HLA destaca la ausencia del gen que codifica microglobulina β_2, la cadena ligera invariante de las moléculas HLA clase I, que se localiza en el cromosoma 15 humano.

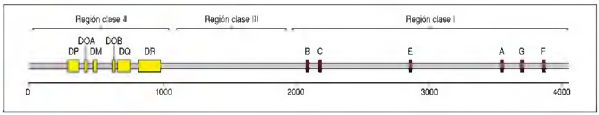


Figura 5-30 El MHC se divide en tres regiones que contienen diferentes tipos de genes. Se muestran las posiciones dentro del complejo HLA (el MHC humano) correspondientes a los genes HLA clase I y clase II. Los genes clase I (en rojo) están todos contenidos en la región clase I, y los genes clase II (en amarillo) están todos contenidos en la región clase II. Separando las regiones clase I y clase II está la región clase III, que contiene diversos genes (no se muestran), ninguno de los cuales contribuye al procesamiento y la presentación de antígeno. Para HLA-DM, HLA-DP, HALDQ y HLA-DR, los genes de las cadenas α y β están cerca entre sí y se muestran como un solo bloque amarillo; para HLA-DO los genes α y β (DOA y DOB, respectivamente) están separados por los genes DM y por tanto se muestran separados. Las distancias aproximadas se dan en miles de pares de bases (kb).

Para cada isotipo HLA clase II, los genes que codifican los genes α y β se denominan *A* y *B*, respectivamente, por ejemplo *HLA-DMA* y *HLA-DMB*. Cuando hay más de un gen, incluidos genes no funcionales, se agrega un número en serie, por ejemplo *HLA-DQA1* y *HLA-DQA2*. Los genes para las cadenas α y β de los isotipos clase II HLA-DM, HLA-DP, HLA-DQ y

HLA-DR se agrupan en diferentes subregiones de la región clase II del MHC (figura 5-26). Una excepción es HLA-DO, para la cual los genes *HLA-DOA* y *HLA-DOB* están separados por *HLA-DM* y otros genes. Existen dos pares de genes para HLA-DP y para HLA-DQ, de los cuales un par es funcional (*HLA-DPA1*, *DPB1* y *HLA-DQA1*, *DQB1*) y el otro es no funcional (*HLA-DPA2*, *DPB2* y *HLA-DQA2*, *DQB2*). Para HLA-DR hay un solo gen *HLA-DRA*, pero cuatro diferentes genes que codifican cadenas β de HLA-DR (*DRB1*, *DRB3*, *DRB4* y *DRB5*) y varios genes no funcionales (*DRB2*, *DRB6*, *DRB7*, *DRB8* y *DRB9*). Sólo *DRB1* está presente en todos los cromosomas 6, y para algunas personas es el único gen DRB que se expresa. Otros tres tipos de cromosoma 6 portan *DRB3*, *DRB4* o *DRB5* además de *DRB1* (figura 5-31).

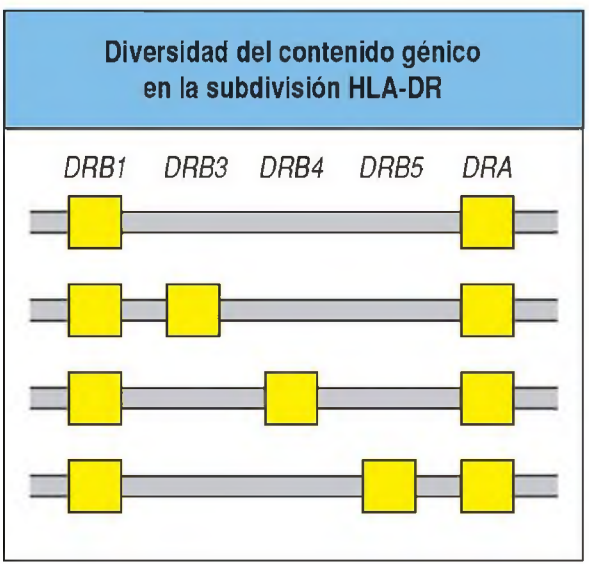


Figura 5-31 Las regiones del MHC humano difieren en su número de genes DR. El MHC de todo cromosoma 6 humano contiene un gen (**DRA**) para la cadena DR α de la molécula HLA clase II y un gen (DRB1) para la cadena **DR** β. Además, algunos MHC tienen **DRB3**, DRB**4** o DRB5. Cualquier cadena DRβ puede parearse con la cadena DRα para formar una molécula clase II.

La combinación específica de alelos HLA presentes en un cromosoma 6 dado se denomina **haplotipo**. Dentro del complejo HLA, la recombinación meiótica ocurre con frecuencia aproximada de 2%. Esta baja presencia significa que en la mayoría de las familias, los haplotipos HLA parentales se heredan intactos de una generación a la otra. Sin embargo, a lo largo del curso de la historia humana, que abarca unas 10 000 generaciones, los alelos HLA se han recombinado en muchos miles de diferentes haplotipos. Así, la presencia de dos haplotipos HLA en cada individuo significa que en la población humana están representados millones de diferentes combinaciones de isoformas de HLA. Los individuos homocigotos para el complejo HLA son poco comunes, pero suelen ser sanos. Expresan tres isoformas de clase I (HLA-A, B y C) y tres isoformas de clase II (HLA-DP, DQ y DR) que presentan antígenos a sus linfocitos T. Los individuos heterocigotos para HLA pueden expresar hasta seis isoformas de clase I y ocho de clase II; el número máximo se da cuando cada haplotipo HLA contiene dos genes DRB funcionales y aporta un alelo distinto para todos los genes HLA clase I y clase II polimórficos.

5-20 Otras proteínas implicadas en el procesamiento y la presentación de antígeno se codifican en la región HLA clase II

El complejo HLA en total contiene más de 200 genes, de los cuales los genes HLA clases I y II son minoría. Los otros genes cubren diversas funciones, incluidos varios que son importantes para el sistema inmunitario. Particularmente notable es el hecho de que la región clase II del HLA está casi del todo dedicada a genes implicados en el procesamiento de antígenos y su presentación a linfocitos T (figura 5-32). Además de genes que codifican las cadenas α y β de los cinco isotipos HLA clase II, la región clase II contiene genes que codifican los dos polipéptidos del transportador de péptidos TAP, el gen para la tapasina, y genes que codifican dos de las tres subunidades proteolíticas, LMP2 y LMP7, que son específicas al inmunoproteosoma (véase la figura 5-18). El gen que codifica la cadena invariante es una excepción; está en el cromosoma 5.

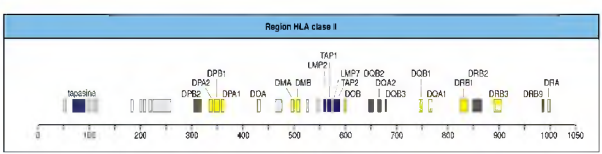


Figura 5-32 Casi todos los genes en la región HLA clase II participan en el procesamiento y presentación de antígenos al linfocito T. Se muestra un mapa detallado de la región HLA clase II. Los genes en gris oscuro son seudogenes relacionados con genes funcionales, pero no se expresan. Los genes sin nombre en gris claro no participan en funciones del sistema inmunitario. Además de genes que codifican las isoformas del MHC clase II, la región clase II incluye genes para el transportador de péptido (TAP), componentes del proteasoma (LMP) y tapasina. Las distancias aproximadas se presentan en miles de pares de bases (kb).

Los genes que codifican proteínas que trabajan juntas en el procesamiento y presentación de antígeno son regulados de manera coordinada por las citocinas IFN-α, β y γ, que se producen en sitios de infección en una fase muy temprana de la respuesta inmunitaria. Estas citocinas estimulan células de los alrededores para incrementar su expresión de cadenas pesadas de moléculas HLA clase I, microglobulina β_2, TAP y las

subunidades proteasómicas LMP2 y LMP7. La expresión de HLA-DM, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR y genes de cadena invariante está coordinadas por la citocina IFN γ. Estos genes se activan por un activador transcripcional conocido como **transactivador de MHC clase II (CIITA)**, que a su vez es inducido por IFN-γ. El malfuncionamiento hereditario de CIITA conduce a una deficiencia de MHC clase II en que las moléculas HLA clase II no se elaboran y los linfocitos T CD4 no pueden funcionar.

La mayoría de los genes de la región clase I no participan en el sistema inmunitario; además, los genes clase I no forman un grupo compacto como los de clase II (véase la figura 5-30). Mientras que los genes que codifican moléculas clase II sólo están presentes en la región clase II de HLA, los genes que codifican moléculas clase I y moléculas tipo clase I relacionadas se encuentran en varios cromosomas distintos. Una diferencia más es que las moléculas HLA clase II son componentes dedicados de la inmunidad adaptativa que sólo sirven para presentar antígeno a los linfocitos T, mientras que las moléculas HLA clase I y tipo clase I realizan una gama más amplia de funciones, como la captación de IgG en el intestino, regulación del metabolismo del hierro y regulación de la actividad de células NK en la respuesta inmunitaria innata. Juntas, estas diferencias genéticas y funcionales muestran que la molécula MHC clase I es la forma más antigua de molécula MHC y que la clase II surgió en una fase más reciente de la evolución a partir de la molécula MHC clase I. Consistente con este enunciado, MHC clase II no siempre es esencial para un sistema inmunitario vertebrado, a diferencia de MHC clase I. El bacalao del Atlántico se desempeña muy bien sólo con genes MHC clase I.

5-21 El polimorfismo del MHC afecta la unión y presentación de antígenos peptídicos a los linfocitos T

Los alelos de genes MHC altamente polimórficos codifican proteínas que difieren en 1 a 50 sustituciones de aminoácidos. Estas diferencias no son igualadas por ningún otro gen humano. Ni tampoco las sustituciones se distribuyen al azar en la secuencia, sino que se producen principalmente en los dominios que se unen a péptido e interactúan con el receptor del linfocito T: los dominios α_1 y α_2 de las moléculas MHC clase I, y los dominios α_1 y β_1 de las moléculas MHC clase II. De manera más específica, las sustituciones se concentran en posiciones de aquellos dominios que hacen contacto con el péptido unido o con el receptor del linfocito T (figura 5-33). No todos los residuos de contacto varían, como es evidente en la molécula HLA-DR, en la cual el dominio α_1 es invariante. En contraste, existe variabilidad en ambos dominios α_1 y β_1 de las moléculas HLA-DP y HLA-DQ.

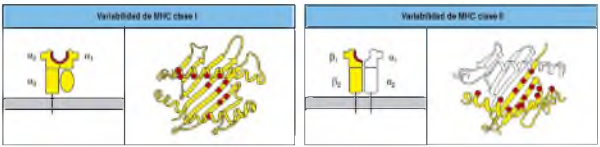


Figura 5-33 La variación entre alotipos MHC se concentra en los sitios que se unen al péptido y receptor del linfocito T. En la molécula HLA clase I (izquierda), la variabilidad de alotipo se concentra en sitios específicos (en rojo) dentro de los dominios α1 y α2. Estos sitios recubren el surco de unión a péptido, ya sea en el piso del surco, donde influyen en la unión a péptido, o en las hélices α que forman las paredes, que también participan en la unión de los receptores del linfocito T. En la molécula HLA clase II que se ilustra (derecha), que es una molécula DR, se observa variabilidad sólo en el dominio β1 porque la cadena α es monomórfica.

La variación de los residuos que hacen contacto con el péptido en el piso o los lados del surco determina los tipos de péptido a que se une cada isoforma. En ciertas posiciones de la secuencia peptídica, la mayoría de los péptidos que se unen a una isoforma MHC tienen el mismo aminoácido, o uno entre unos pocos químicamente similares. Las preferencias se deben a

que las cadenas laterales de los aminoácidos en esas posiciones se unen a bolsillos complementarios dentro del surco de unión. Estos aminoácidos se denominan **residuos ancla** porque fijan o "anclan" el péptido a la molécula MHC. La combinación de residuos ancla que se unen a una isoforma MHC específica constituyen su **motivo de unión a péptido**. Para las moléculas MHC clase I, que se unen principalmente a péptidos nonaméricos, las posiciones 2 y 9 son los residuos ancla habituales. Para las moléculas MHC clase II los residuos ancla están menos claramente definidos, en parte debido a la heterogeneidad en longitud de los péptidos que se unen (figura 5-34).

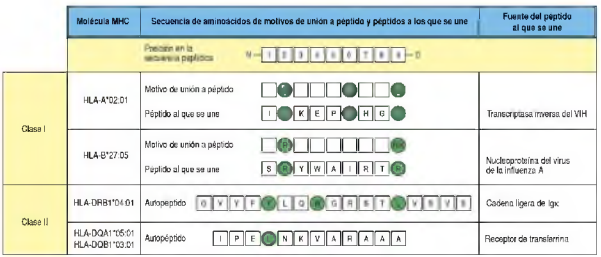


Figura 5-34 Motivos de unión a péptido de algunas isoformas MHC y secuencias de péptidos a las que se unen. Para las isoformas HLA-A y HLA-B, se muestran tanto el motivo de unión a péptido de la molécula MHC como la secuencia de aminoácidos completa de un péptido presentada por esa isoforma. Los cuadros en blanco en los motivos de unión a péptido son posiciones en las cuales la identidad del aminoácido puede variar. Para las isoformas HLA-DR y HLA-DQ, sólo se muestra la secuencia de un péptido propio que es fijado por la isoforma. Los residuos ancla se representan como círculos verdes. No es fácil definir los motivos de unión a péptido para las moléculas MHC clase II. Aquí se utiliza el código de una letra para los aminoácidos. En la nomenclatura que se utiliza para distinguir los alotipos de un gen clase HLA I o II, los dos números después del asterisco distinguen los grupos mayores de alotipos, en tanto que los números después de los dos puntos distinguen variantes dentro de cada grupo, muchos de los cuales difieren en una sola sustitución de aminoácidos.

El número de motivos de unión a péptido es limitado, y de este modo alotipos MHC que difieren en sólo unos pocos aminoácidos a menudo presentan superposición en las poblaciones de péptidos a los que se unen. De manera muy generalizada, a mayor diferencia en secuencia entre dos alotipos MHC, más dispares serán las poblaciones de péptidos a que se

unen.

En el complejo de péptido unido a una molécula MHC, los residuos ancla están sepultados y son inaccesibles para el receptor del linfocito T. En contraste, las otras posiciones del péptido, que están ocupadas por una diversidad mucho mayor de aminoácidos, están disponibles para contacto con los receptores del linfocito T. Éstas forman parte de la superficie plana que interactúa con el receptor del linfocito T e incluye residuos variables en las superficies superiores de las hélices α de la molécula MHC. Por tanto, cualquier receptor de linfocito T dado es específico para un determinado complejo de un péptido unido a una molécula MHC dada. Este principio básico de la biología del linfocito T se conoce como **restricción por MHC**, porque la respuesta del linfocito T específico de antígeno es restringida por el tipo de molécula MHC. Como consecuencia de la restricción por MHC, un linfocito T que reacciona a un péptido presentado por un alotipo MHC no responderá a otro péptido unido por el mismo alotipo MHC o al mismo péptido unido por otro alotipo MHC (figura 5-35).

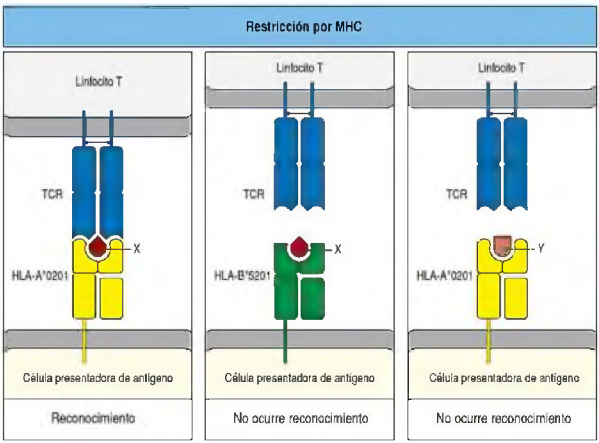


Figura 5-35 El reconocimiento de antígenos por el linfocito T experimenta restricción por MHC. El receptor del linfocito T CD8 mostrado en el recuadro de la izquierda es específico para el complejo de péptido y molécula clase I HLA-A*0201. Debido a este co-reconocimiento, que se denomina restricción por MHC, el receptor del linfocito T (TCR) no reconoce el mismo péptido cuando está unido a una molécula clase I distinta, HLA-B*5201 (recuadro central). Tampoco reconoce el complejo de HLA-A*0201 con un péptido distinto, Y (recuadro de la derecha). X representa los residuos Nef del VIH 190 a 198, AFHHVAR. Y representa lo residuos 58 a 68 de la matriz del virus de la influenza A, GILGFVFTL.

5-22 La diversidad de moléculas MHC resulta de la selección por enfermedad infecciosa

Recién se vio que las sustituciones de aminoácidos que distinguen entre isoformas MHC se concentran en sitios que afectan la unión y presentación de péptido. Se ha observado que la frecuencia de sustituciones de nucleótidos que dan por resultado cambio de un aminoácido es mucho mayor de lo que se obtendría por azar. La conclusión inevitable es que la diversidad de MHC se debe a selección natural, y en virtud de las funciones inmunitarias de las moléculas MHC, las probables fuentes de la selección son las infecciones causadas por patógenos.

Para un individuo, la ventaja de tener múltiples genes MHC clase I y clase II es que aportan diferentes especificidades de unión a péptido, lo cual hace posible que durante cualquier infección se presente un mayor número de péptidos derivados de patógeno. Esto mejora la intensidad de la respuesta inmunitaria contra el patógeno al incrementar el número de linfocitos T específicos de patógeno que se activan. El mismo argumento se aplica al polimorfismo de un gen MHC, donde la ventaja para el heterocigoto es que pueden ponerse en acción dos diferentes especificidades de unión a péptido contra una en el caso del homocigoto (figura 5-36). Además, el alto grado de polimorfismo de los isotipos HLA presentadores de antígeno asegura que la mayoría de los miembros de la población sean heterocigotos. La ventaja otorgada conferida por la heterocigosidad variará, dependiendo de las especificidades de unión a péptido de los dos alotipos (véasela figura 5-36). Todos estos procesos selectivos actúan para mantener diversas isoformas MHC en la población, que se describen como la **selección balanceada** (figura 5-37, dos primeros recuadros).

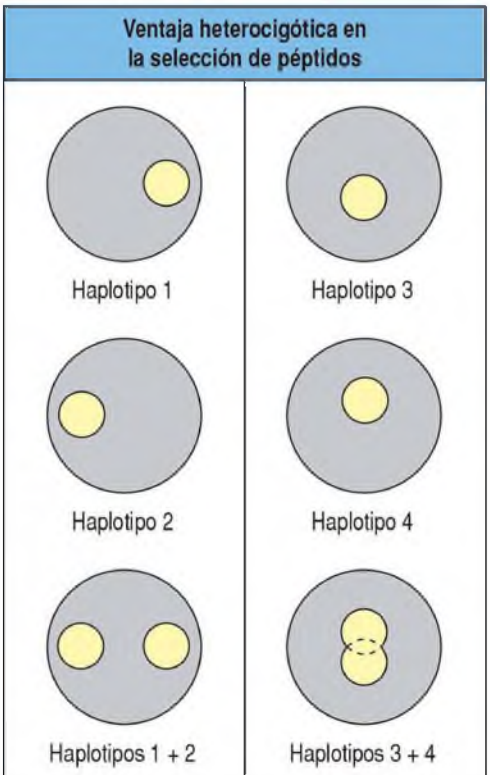


Figura 5-36 Ventaja heterocigótica para el MHC. Los círculos grandes representan el número total de péptidos antigénicos derivados de un patógeno que pueden ser presentados por moléculas MHC clase I y clase II. Los círculos pequeños representan la subpoblación de péptidos que pueden ser presentados por las moléculas MHC clase I y clase II codificadas por los genes de haplotipos MHC específicos. Estas subpoblaciones difieren entre los haplotipos. En general, los individuos

heterocigotos (esto es, aquellos con haplotipos 1 + 2 y haplotipos 3 + 4 en nuestro ejemplo) tienen un juego de moléculas MHC clase I y clase II capaces de presentar una gama más amplia de péptidos derivados de patógeno que los homocigotos. Sin embargo, la magnitud de este beneficio varía. En promedio, una persona con los haplotipos divergentes 1 y 2 presentará un número mayor de péptidos distintos de cualquier patógeno que una persona con los haplotipos más estrechamente relacionados 3 y 4.

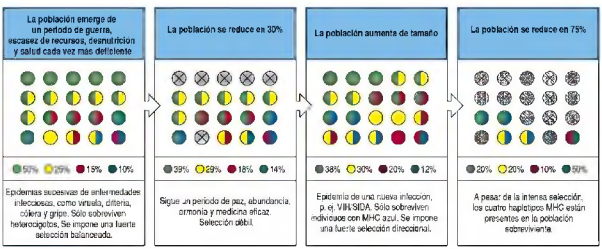


Figura 5-37 La exposición a patógenos favorece la selección del polimorfismo del MHC. En la población del ejemplo hay cuatro haplotipos MHC distintos, cada uno representado por un color distinto. Las frecuencias de diferentes genotipos se representan por medio de los 20 círculos en cada recuadro, y las frecuencias de los cuatro haplotipos se indican abajo. Primer recuadro: la población experimenta un periodo caracterizado por selección balanceada a causa de infecciones epidémicas sucesivas, tras lo cual sólo sobreviven individuos heterocigotos (segundo recuadro) y en las cuales 30% de la población muere, como lo indican los círculos que contienen una X. Luego de que la población se recupera durante un periodo de relativa calma y salud (tercer recuadro), experimenta selección direccional por una nueva y particularmente agresiva infección. Sólo sobreviven individuos con el haplotipo MHC azul, y 75% de la población muere (cuarto recuadro). Como resultado de estas selecciones las frecuencias de los haplotipos MHC cambian considerablemente, pero los cuatro haplotipos MHC permanecen en la población.

Un modo de selección diferente favorece ciertos alelos (o combinaciones de alelos) MHC a expensas de otros, y es impuesto por una enfermedad epidémica específica. En este caso, la presentación de péptidos específicos derivados de un patógeno por alotipos MHC específicos es ventajosa, y la situación extrema hace la diferencia entre la vida y la muerte. Como consecuencia, los alelos seleccionados se propagan a mayor frecuencia, mientras que otros se hacen más escasos (figura 5-37, tercero y cuarto recuadros). Este tipo de selección altera el balance y por tanto se denomina **selección direccional**. Las numerosas diferencias en moléculas HLA entre poblaciones humanas de distinta etnicidad y origen geográfico son prueba de la selección direccional. Sólo una minoría de los alelos HLA son

comunes a todas las poblaciones humanas; la mayoría son de origen reciente y específicos de grupos étnicos particulares.

Dado que los patógenos se adaptan al MHC de sus poblaciones huéspedes, se ha argumentado que los alelos MHC poco comunes recién formados a los cuales el patógeno aún no se adapta tienen más probabilidades de conferir ventaja al huésped y de seleccionarse durante las epidemias. Las nuevas variantes de alelos HLA clase I y clase II surgen por mutación puntual y varios tipos de recombinación, que pueden implicar alelos del mismo gen o de dos genes distintos de la misma familia (figura 5-38). Al parecer, se favorecen en particular nuevos alelos HLA en los cuales un pequeño segmento de un alelo ha sido sustituido por la sección homóloga de otro, con la introducción de varias sustituciones de aminoácidos que cambian los residuos de contacto en el surco de unión a péptido (véase la figura 5-33). El mecanismo de recombinación que produce tales variantes se ha denominado **conversión interalélica** o **intercambio de segmento** (figura 5-38, recuadro de la izquierda). La selección de nuevos alelos de este tipo ha sido especialmente intensa en el *locus* HLA-B de poblaciones indígenas de Centroamérica y Sudamérica.

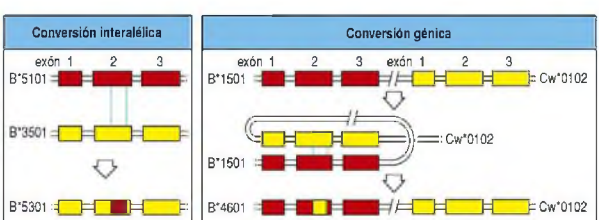


Figura 5-38 Se generan nuevos alelos MHC por conversión interalélica o conversión génica. La recombinación entre alelos del mismo gen (HLA-B*5101 y HLA-B*3501), como se muestra a la izquierda, y entre alelos de diferentes genes (HLA-B*1501 y HLA-Cw*0102), como se muestra a la derecha, puede dar como resultado la formación de un nuevo alelo en el que se ha remplazado un pequeño bloque de secuencia de DNA. B*5301 es característico de poblaciones africanas y se ha asociado con resistencia al paludismo grave. B*4601 se encuentra en poblaciones del sudeste asiático y se ha asociado con susceptibilidad al carcinoma.

En grandes poblaciones urbanas, donde se realiza la mayoría de la tipificación HLA clínica para trasplante de tejido, puede haber cientos de

diferentes alelos HLA. Esta cifra elevada no es resultado de selección natural, sino la forma en que se forman las poblaciones urbanas, mediante una mezcla de las distintas poblaciones que migraron de otro lado y llevaron sus diferentes series de alelos HLA con ellos. Se obtiene una mejor valoración de la cantidad de diversidad HLA que la que puede sostenerse por la selección natural y que faculta la supervivencia a largo plazo de las poblaciones humanas a partir del estudio de los pueblos nativos. Debido a que los pueblos oriundos de América descienden de pequeñas poblaciones migrantes de Siberia, tienen menos diversidad genética a lo largo del genoma que otras poblaciones humanas. A pesar de ello, mantienen alrededor de seis alelos para HLA-A, -B,-C y DRB1 (figura 5-39), suficiente para que una buena mayoría de la población sea heterocigota y para que haya una variedad de combinaciones heterocigotas, lo que reduce la posibilidad de que la población sucumba a una infección en especial. A la inversa, cuando las poblaciones humanas pierden diversidad HLA a un nivel significativamente inferior a lo mostrado en la figura 5-39, su probabilidad de supervivencia disminuye de forma considerable, a menos que se mezclen con otra población.

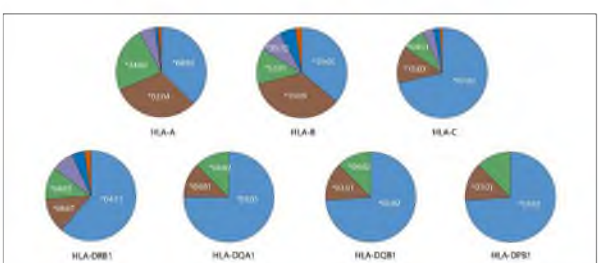


Figura 5-39 Las poblaciones humanas deben mantener una diversidad de alotipos de HLA clase I y II si quieren sobrevivir. Cada gráfica de pastel corresponde a uno de los genes polimórficos HLA clase I o II y muestra el número de alelos presentes en la población Yucpa de los amerindios del sur y sus frecuencias relativas. Para cada gen, el alelo más frecuente está coloreado de azul, el segundo más frecuente de café, y el tercero más frecuente de verde. En forma similar, diferentes colores denotan el cuarto, quinto y sexto alelos más frecuentes. Al sobrevivir a muchas epidemias de enfermedades infecciosas y cuellos de botella poblacionales, los Yucpa han mantenido el polimorfismo en todos estos siete genes HLA.

En países industrializados, la epidemia actual de infección por el VIH constituye una oportunidad única de estudiar los efectos del polimorfismo de HLA en una enfermedad infecciosa, y viceversa. Además de una ventaja general de la heterocigosidad de HLA (figura 5-40), ciertas familias de alelos (HLA-B14, B27, B57, HLA- C8, C14) se asocian con progresión lenta de la enfermedad, mientras que otras se asocian con progresión rápida (HLA-A29, HLA-B22, B35, HLA-C16 y HLADR11). Casi todas las correlaciones se dan con HLA clase I; ello es consistente con el hecho de que el mecanismo principal para el control de la infección sea la destrucción de células infectadas por virus efectuada por linfocitos T CD8 citotóxicos.

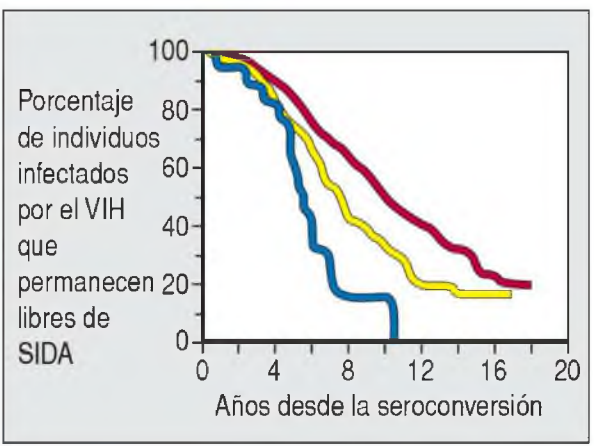


Figura 5-40 La heterocigosidad de MHC demora la progresión hacia el SIDA en personas infectadas por el VIH-1. Cuando las personas infectadas por el VIH-1 comienzan a producir anticuerpos detectables contra el virus se dice que han experimentado seroconversión. El inicio de los síntomas evidentes de SIDA ocurre años después de la seroconversión. La rapidez del avance al SIDA disminuye con la magnitud de heterocigosidad del HLA, como se muestra aquí mediante una comparación de individuos heterocigotos para todas las moléculas HLA clase I y clase II altamente polimórficas (en rojo) con aquellos que son homocigotos para un locus (en amarillo) o para 2 o 3 locus (en azul).

5-23 El polimorfismo de MHC induce reacciones de linfocitos T capaces de rechazar órganos trasplantados

Durante el desarrollo de los linfocitos T se eliminan cualesquiera células que tengan receptores del linfocito T capaces de responder a complejos de péptido propio y moléculas MHC clase I y clase II en superficies celulares sanas. Este mecanismo de control de calidad, que impide que los linfocitos T de una persona ataquen sus propios tejidos sanos y causen enfermedad, abarca sólo las isoformas MHC expresadas por esa persona y no otras. En este contexto, las isoformas **MHC** propias se describen como **autólogas**, y todas las demás isoformas MHC se describen como **alogénicas**. Debido a la diversidad de receptores generados durante el desarrollo de los linfocitos T, en la circulación de cada persona hay linfocitos T capaces de reaccionar a complejos de péptido y moléculas MHC clase I y clase II alogénicas, así que reaccionan contra las células de otro individuo. Los linfocitos T con esta capacidad se denominan **linfocitos T alorreactivos**, y los que reaccionan contra cualquier célula alogénica dada constituyen entre el 1 y 10% de los linfocitos T circulantes.

Cuando se trasplantan riñones alogénicos a pacientes con insuficiencia renal, existe el gran peligro de que el trasplante sea rechazado por el sistema inmunitario del receptor. Un modo en que esto ocurre se da cuando los linfocitos T alorreactivos en la circulación del paciente son activados por moléculas HLA alogénicas expresadas por el injerto, lo que provoca una **alorreacción**, una potente respuesta de linfocitos T que ataca el injerto. A fin de reducir la probabilidad de rechazo del riñón trasplantado, suele seleccionarse a donadores que tienen combinaciones de alelos HLA idénticas o similares a las del paciente. La combinación de alelos HLA que una persona tiene es su **tipo HLA**. También se usan fármacos inmunosupresores para prevenir la respuesta alorreactiva de linfocitos T y para tratar el rechazo cuando ocurre.

Una situación natural donde ocurren alorreacciones es el embarazo, en el cual el sistema inmunitario de la madre puede ser estimulado por las moléculas HLA del feto que provienen del padre y no se expresan en las células de la madre. Esta respuesta genera aloanticuerpos en la circulación de la madre, con especificidad para moléculas MHC paternas. **Aloanticuerpo** es el nombre dado a cualquier anticuerpo producido en un

miembro de una especie contra una proteína alotípica de otro miembro de la misma especie. Aunque no dañan al feto, que está protegido, los anticuerpos que se producen en el embarazo pueden tener efectos desastrosos si la madre llegara a necesitar un trasplante renal en el futuro. Si estos anticuerpos preexistentes reaccionan con las moléculas MHC clase I de las células renales trasplantadas, producen un tipo de rechazo de injerto que es casi imposible de tratar. Para evitar este desenlace se analiza el suero de la paciente en busca de reactividad contra los leucocitos del potencial donador, y se emprende el trasplante sólo si la reacción es aceptablemente baja. Antes de que se dispusiera de métodos de genética molecular, los tipos HLA de receptores y donadores de trasplantes se determinaban usando los aloanticuerpos antiHLA clase I y clase II presentes en sueros obtenidos de mujeres que habían tenido varios hijos.

Resumen

En el ser humano, los genes MHC clase I y clase II, altamente polimórficos, están estrechamente ligados en la región HLA del cromosoma 6, que comprende el MHC humano. En contraste con los genes de inmunoglobulina y receptor del linfocito T, los genes MHC clase I y clase II tienen una organización ordinaria y no se recombinan. En el ser humano, los genes MHC clase I codifican las cadenas pesadas (α) de tres moléculas clase I diferentes –HLA-A, HLA-B y HLA-C–, mientras que los genes MHC clase II codifican las cadenas α y β de tres moléculas MHC clase II distintas – HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR–. La microglobulina β_2, la cadena ligera de las moléculas MHC clase I, se codifica fuera del MHC, en el cromosoma 15. Ciertos genes MHC clase I y clase II son altamente polimórficos; algunos tienen varios cientos de alelos. Los genes que codifican otras proteínas implicadas en la presentación de antígeno se localizan en el MHC y, como en el caso de los genes MHC clase I y clase II, su expresión es regulada por los interferones producidos durante una respuesta inmunitaria. La estrategia usada por las moléculas MHC para unirse a diversos antígenos contrasta con la usada por los receptores del linfocito T. Las moléculas MHC tienen sitios de unión altamente promiscuos para péptidos; por tanto, una molécula MHC suele ser capaz de presentar una diversidad de antígenos peptídicos a un gran número de receptores del linfocito T con sitios de unión altamente específicos. El polimorfismo en familias de genes de cadena pesada MHC clase I y genes de cadena α y cadena β MHC clase II es una estrategia secundaria que sirve para incrementar la amplitud y potenciar la inmunidad de linfocitos T. También diversifica la inmunidad de linfocitos T en poblaciones humanas, una estrategia que ha ayudado a sobrevivir a enfermedades epidémicas, aunque también creó la principal barrera inmunitaria al trasplante clínico.

Resumen del capítulo 5

La estructura general de los receptores antigénicos del linfocito T se asemeja a la propia de las inmunoglobulinas de membrana de los linfocitos B, y están codificados por genes con organización similar que experimentan reordenamiento génico antes de expresarse. Como en el caso de los linfocitos B, esto da origen a una población de linfocitos T cada uno de los cuales expresa un receptor único. Las diferencias entre inmunoglobulinas y receptores del linfocito T reflejan el hecho de que el receptor del linfocito T se usa sólo como receptor de membrana, mientras que las inmunoglobulinas también se emplean como moléculas efectoras secretorias.

Los receptores del linfocito T son más limitados que las inmunoglobulinas en cuanto a los antígenos que fijan; sólo reconocen péptidos cortos unidos a moléculas MHC en una superficie celular. Las dos clases principales de linfocitos T –CD8 y CD4– se especializan en la reacción a patógenos intracelulares y extracelulares, respectivamente. Responden a un antígeno de la fuente apropiada a través de interacciones específicas entre las moléculas MHC que exhiben el antígeno peptídico y las glucoproteínas CD4 o CD8 en la superficie del linfocito T. El procesamiento de antígenos patogénicos extracelulares e intracelulares para convertirlos en péptidos, y su unión a moléculas MHC, ocurren dentro de las células del huésped infectado. Los linfocitos T CD8 citotóxicos son activados por péptidos presentados por moléculas MHC clase I. La mayoría de las células expresan moléculas MHC clase I, y de este modo pueden presentar péptidos derivados del patógeno a linfocitos T CD8 si son infectadas por un virus u otro patógeno que penetre el citosol. En contraste, la función de los linfocitos T CD4 es interactuar con y ayudar a activar una serie limitada de células efectoras inmunitarias, sobre todo macrófagos y linfocitos B. Las células CD4 reconocen péptidos presentados por moléculas MHC clase II, que suelen expresarse sólo en células especializadas que captan y procesan material del ambiente extracelular y que incluyen macrófagos y linfocitos B.

Las moléculas MHC tienen sitios de unión a péptido promiscuos, una característica que permite que la cantidad relativamente pequeña de diferentes moléculas MHC presentes en cada individuo se una a péptidos de muchas secuencias distintas. La diversidad de péptidos que pueden ser

presentados por la población humana en su conjunto es ampliada aún más por la naturaleza altamente polimórfica de genes MHC clase I y clase II. Cada persona difiere de todos los demás individuos en algunos o todos los alelos MHC que posee. De este modo, la población es capaz de reaccionar a los patógenos que encuentra con una amplia diversidad de respuestas inmunitarias individuales. Debido al polimorfismo del MHC, los órganos o tejidos trasplantados entre individuos con diferente tipo MHC provocan intensas respuestas de linfocitos T dirigidas contra las moléculas MHC "extrañas".

Preguntas

5-1 ¿En cuál de las siguientes formas se distinguen los receptores de linfocitos T de las inmunoglobulinas? (Elija todas las que apliquen.)

a. Los receptores de linfocitos T se generan mediante recombinación somática
b. El repertorio de linfocitos T abarca un amplio grado de diversidad
c. Los receptores de linfocitos T nunca se secretan de forma subsecuente al antígeno que encuentran
d. La región variable de los receptores de linfocitos T contiene regiones determinantes de complementos que interactúan con el antígeno
e. Los receptores de linfocitos T sólo se usan con la finalidad de reconocer antígeno y no por su función efectora

5-2 Empareje el componente de linfocito T en la columna A con su descripción en la columna B. Use cada descripción sólo una vez.

Columna A	**Columna B**
a. Cuatro dominios extracelulares	1. Regiones que muestran la mayor cantidad de diversidad entre los receptores de linfocitos T
b. Complejo receptor de linfocito T	2. Se parece a un fragmento Fab de IgG
c. Regiones determinantes de complementariedad (CDR)	3. Receptor de linfocitos T, complejo CD3 más cadenas ζ
d. Dominios V_α y V_β	4. Se encuentra en una pequeña subserie de población de linfocitos T
e. Receptor de linfocitos T γ:δ	5. Asas distales a la membrana que forman un sitio de unión a antígenos

5-3 Todos los siguientes se han observado en individuos deficientes ya sea en CD3δ o CD3ε, excepto

a. Sus receptores de linfocitos T fallan para señalizar en forma eficaz
b. Hay un aumento en la cantidad de linfocitos T γ:δ en la circulación
c. Sus receptores de linfocitos T no se transportan eficazmente a la superficie celular

d. Sus linfocitos T expresan un menor número de receptores de linfocito T en la superficie celular
e. Son inmunodeficientes

5-4 Una diferencia primaria entre la forma en que los linfocitos B reconocen antígeno y cómo los linfocitos T lo hacen es que

a. Los receptores de linfocitos T pueden unir antígeno sólo después de la secreción del receptor de linfocitos T de la superficie del linfocito T
b. Los anticuerpos pueden unirse sólo a proteínas desnaturalizadas
c. Los receptores de linfocitos T pueden unirse a los grupos de carbohidratos o a grupos de aminoácidos
d. Los linfocitos B reconocen a las proteínas degradadas unidas a las moléculas de histocompatibilidad mayor
e. Los linfocitos T reconocen proteínas degradadas unidas a moléculas de histocompatibilidad mayor

5-5 ¿Cuál de los siguientes enunciados sobre CD4 es incorrecto?

a. Las moléculas MHC clase II presentan antígenos a los linfocitos T CD4
b. CD4 es el receptor usado para la entrada de VIH a los linfocitos T D4
c. CD4 está constituido por dos cadenas distintas unidas a membrana
d. Ya avanzada la progresión de una infección por VIH, el número de linfocitos T CD4 en la circulación disminuye
e. CD4 se conoce como un correceptor de linfocitos T

5-6 Empareje el término de la Columna A con su descripción en la Columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Cadena invariante	1. Presentación de fuentes extracelulares de antígeno por moléculas MHC clase I
b. Presentación cruzada	2. Presenta péptidos a linfocitos T CD8
c. MHC clase I	3. Una de las cadenas solubles relacionadas con MHC que está altamente conservada

d. MHC clase II	4. Transporta moléculas de MHC a las vesículas endocíticas
e. Microglobulina β_2	5. Presenta péptidos a los linfocitos T CD4

5-7 En relación con la presentación de antígeno, las moléculas MHC clase I suelen presentar péptidos derivados de _____, en tanto que la moléculas MHC clase II suelen presentar péptidos derivados de _____.

a. Fuentes citosólicas intracelulares; sistema vesicular
b. Fagolisosoma; proteasomas
c. MIIC; autoproteínas
d. CLIP; HLA-DM
e. Vesículas endocíticas; retículo endoplásmico

5-8 Empareje las moléculas o dominios de moléculas en la Columna A con lo que corresponde en la Columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Dominios α_1 y β_1	1. Péptido relacionado con MHC clase I
b. Microglobulina β_2	2. CD4
c. CLIP	3. Moléculas MHC clase II en MIIC
d. Dominio β_2 de MHC clase II	4. Cadena a de MHC clase I
e. Dominios α_1 y α_2 de las moléculas MHC clase I	5. Péptido relacionado con MHC clase II
f. Dominio α_3 de moléculas MHC clase I	6. CD8

5-9 Identifique cuál de los siguientes enunciados relacionados con las interacciones péptido-molécula MHC son correctos (elija todo lo que aplique).

a. Los péptidos con diferentes secuencias de aminoácidos pueden ser

capaces de unirse al mismo tipo de molécula MHC
b. Los enlaces covalentes mantienen el péptido en el surco de la molécula MHC
c. La longitud de los péptidos unidos por las moléculas MHC clase I es menor que la de aquellos unidos por las moléculas MHC clase II
d. El surco de la molécula MHC es lo bastante profundo para acomodar dos o más péptidos
e. La unión de bolsillos de moléculas MHC anclan las cadenas laterales de sólo ciertos aminoácidos del péptido
f. Los aminoácidos terminales amino y carboxilo de los péptidos se usan para unirse a las moléculas MHC clase I, en tanto que los aminoácidos a lo largo del péptido se utilizan para unirse a las moléculas MHC clase II
g. Sólo los no autopéptidos forman interacciones estables con las moléculas MHC
h. El tipo de molécula MHC que presenta una no autoproteína es informativo en relación a si el patógeno se originó de una fuente intracelular o extracelular

5-10 Las moléculas MHC clase I presentan antígenos peptídicos derivados de un compartimiento _____, en tanto que las moléculas MHC clase II presentan antígenos peptídicos derivados de un compartimiento _____.

a. Extracelular; intracelular
b. Intracelular; extracelular
c. Opsonización; neutralización
d. Neutralización; opsonización
e. Ninguno de los anteriores

5-11 La variación de aminoácidos entre los alotipos MHC clase II que presentan antígenos a los linfocitos T CD4 está concentrada

a. Donde MHC entra en contacto con los correceptores CD4 o CD8
b. En la cadena β, debido a que la cadena α es monomórfica
c. Donde la molécula MHC entra en contacto con el péptido y el receptor de linfocito T
d. En la cadena α, porque la cadena β es monomórfica
e. A lo largo de tanto la cadena α como β en todos los dominios

5-12 El correceptor CD4 de linfocitos T interactúa con _____ unido(a) a la superficie de _____

a. MHC clase I; células presentadoras de antígeno
b. MHC clase I; linfocitos T
c. MHC clase II; células presentadoras de antígeno
d. MHC clase II; linfocitos T
e. Ninguno de los anteriores

5-13 El alto grado de polimorfismo en las moléculas MHC clase I que presentan antígenos a los linfocitos T CD8 se encuentra en _____ debido a que _____ es/son monomórficos.

a. Microglobulina β_2; la cadena pesada
b. Tanto la cadena α como la β; ninguna
c. HLA-DOβ; HLA-DOα
d. La cadena pesada; microglobulina β_2
e HLA-E y HLA-G; HLA-E

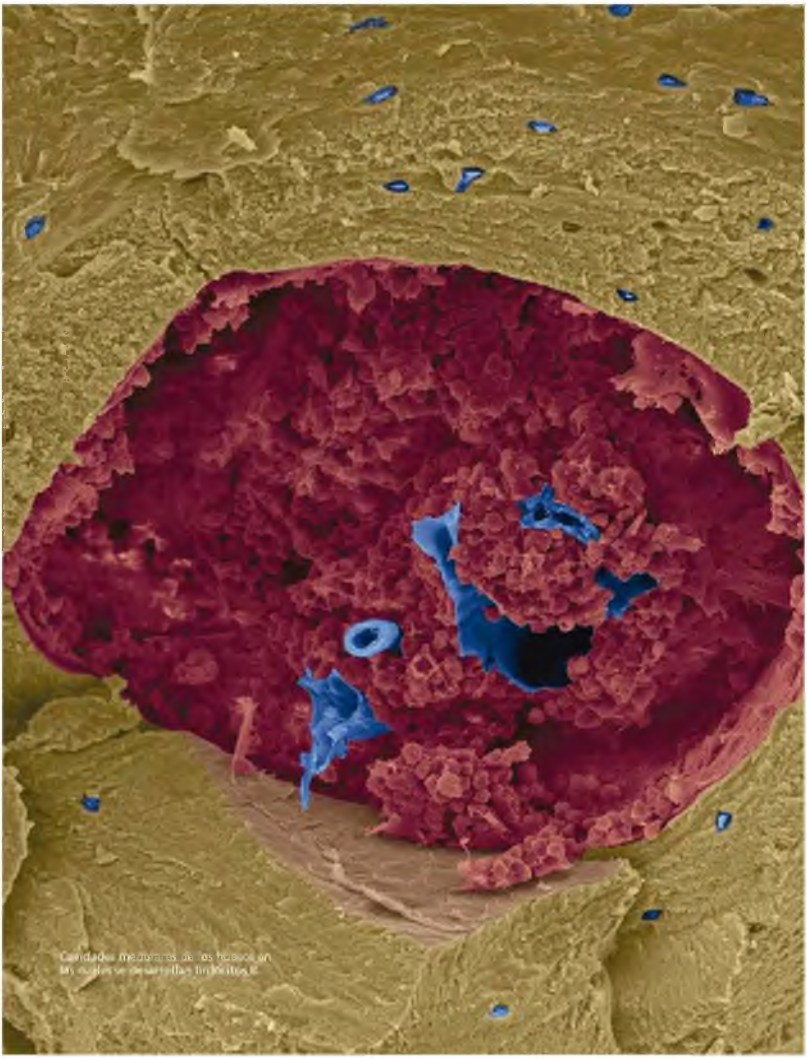
5-14 A los cinco meses de edad, Cristina Fernández fue ingresada al hospital con fiebre y tos grave no productiva que más adelante se determinó mediante tinción con inmunofluorescencia que era neumocistosis, una forma de neumonía causada por un hongo oportunista similar a una levadura. Su recuento de linfocitos T CD4 (220 μl^{-1}) fue mucho menor de lo esperado, a sólo un tercio del recuento de linfocitos T CD8 (650 μl^{-1}). Su recuento de linfocitos B fue ligeramente mayor de lo normal. Se sospechó una inmunodeficiencia, por lo que se realizaron pruebas de funcionalidad de linfocitos T, demostrando que los linfocitos T de Cristina no respondían a un estímulo antigénico específico relacionado con el toxoide tetánico como antígeno de recuperación, a pesar de que había recibido un esquema sistemático para tétanos (vacuna DTP) varios meses atrás. Sin embargo, se detectaron respuestas normales de proliferación de linfocitos T a la exposición de células mononucleares de sangre periférica ya sea a mitógeno de la fitohemaglutinina lectina o a linfocitos B alogenéicos. Pruebas ulteriores revelaron hipogammaglobulinemia, una deficiencia de todos los isotipos MHC clase II en sus leucocitos, pero ninguna deficiencia en los isotipos MHC clase I. Cristina se trató con éxito con pentamidina y recibió un trasplante de médula ósea sin complicación después de haber sido diagnosticada con

síndrome de linfocitos desnudos, tipo II (BLSII). ¿Un defecto genético en cuál de los siguientes respaldaría el diagnóstico?

a. HLA-DQ
b. CIITA (transactivador MHC clase II)
c. RAG-1
d. TAP-1
e. CD3ε

5-15 Brenda Hernández, de 16 años de edad, fue atendida por su médico por el desarrollo de una pequeña pústula alrededor de las narinas que se había extendido y ahora mostraba signos de ulceración típicos de una inflamación granulomatosa crónica. En el año anterior, Brenda había experimentado una lesión similar en el muslo izquierdo, que había curado lentamente, dejando una cicatriz hiperpigmentada. También tenía antecedentes de infecciones bacterianas crónicas de las vías respiratorias superiores e inferiores. El análisis con citometría de flujo de la sangre periférica reveló cifras anormalmente bajas de moléculas MHC clase I en las superficies celulares y cifras anormalmente bajas de linfocitos T CD8. Se estableció un diagnóstico de síndrome de linfocito desnudo tipo I. ¿Una deficiencia en cuál de los siguientes explicaría esta etiología?

a. HLA-DM
b. Cadena invariante
c. Péptido de cadena invariante relacionado con clase II (CLIP)
d. TAP-1 o TAP-2
e. Transactivador de MHC clase II (CIITA)



Capítulo 6

Desarrollo de los linfocitos B

Los linfocitos B del sistema inmunitario humano tienen la capacidad de producir inmunoglobulinas específicas para casi cualquier variación de estructura química, lo cual confiere a cada persona el potencial de generar anticuerpos contra todos los antígenos de los microorganismos infecciosos que podrían encontrarse en el transcurso de la vida. Sin embargo, el cuerpo no acumula todos los linfocitos B necesarios para ello. Quizá esto implicaría dedicar la vasta mayoría de los recursos del organismo al sistema inmunitario, dejando a éste poco que proteger. En lugar de ello, el cuerpo posee un inventario menos completo de linfocitos B, pero expande y contrae sus clonas individuales según sus necesidades y circunstancias. Este sistema es alimentado por células troncales de la médula ósea, que generan más de 60 000 millones de nuevos linfocitos B cada día de nuestras vidas.

El desarrollo de los linfocitos B a partir de células troncales de la médula ósea hasta células plasmáticas productoras de anticuerpos es el tema de este capítulo. El desarrollo de los linfocitos B puede dividirse en seis fases funcionalmente distintas (figura 6-1). La primera parte del capítulo abarca la primera fase del desarrollo, en que las células precursoras de los linfocitos B presentes en la médula ósea adquieren receptores antigénicos funcionales mediante los reordenamientos de genes de inmunoglobulina descritos en el capítulo 4. Aunque cada linfocito B maduro expresa inmunoglobulina de una sola especificidad antigénica como receptor, la población de linfocitos B como un todo representa un vasto repertorio de inmunoglobulinas con diferentes especificidades de unión. En la segunda parte de este capítulo se describe el modo en que este repertorio se modifica de distintas maneras en la segunda a sexta fase a medida que los linfocitos B maduran y viajan de la médula ósea a los órganos linfáticos secundarios, donde pueden ser activados por antígenos para participar en la defensa del organismo.

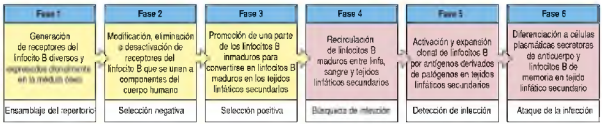


Figura 6-1 El desarrollo de los linfocitos B puede dividirse en seis fases funcionales distintas. Las primeras tres fases (recuadros amarillos) corresponden al desarrollo en la médula ósea; las últimas tres fases (recuadros rosas) corresponden al desarrollo en los tejidos linfoides secundarios.

La segunda fase en el desarrollo de los linfocitos B es una de selección negativa, que impide el surgimiento de linfocitos B con receptores que se unan a constituyentes normales del cuerpo humano. Tales células son un peligro latente debido a su potencial de atacar tejidos sanos y producir enfermedad autoinmunitaria. La selección negativa comienza en la médula ósea y continúa conforme los linfocitos B inmaduros salen de la médula ósea y viajan a los órganos linfáticos secundarios.

La tercera fase es de selección positiva, en la cual los linfocitos B inmaduros compiten por el número limitado de sitios en los folículos de los tejidos linfáticos secundarios donde deben completar su maduración (figura 6-2). En la cuarta fase, los linfocitos B maduros viajan entre tejidos linfáticos secundarios en la linfa y la sangre, patrullando en busca de infecciones y los antígenos derivados de patógeno a los cuales se unen los receptores del linfocito B. La activación de linfocitos B por antígeno en la quinta fase lleva a la proliferación y expansión clonal de los linfocitos B específicos de antígeno. En la sexta fase, la diferenciación y diversificación de los linfocitos B dentro de cada clona expandida da origen a células plasmáticas que proporcionan anticuerpos para atacar la infección del momento y linfocitos B de memoria para la eliminación expedita de cualesquiera infecciones futuras por el mismo patógeno. En cada fase del desarrollo de los linfocitos B, por diversas razones se impide que cantidades significativas de células avancen a la siguiente etapa. De manera global, la eficacia del desarrollo de los linfocitos B es muy baja, pero ése es el precio de tener una capacidad casi infinita de producir anticuerpos contra cualquier patógeno posible.

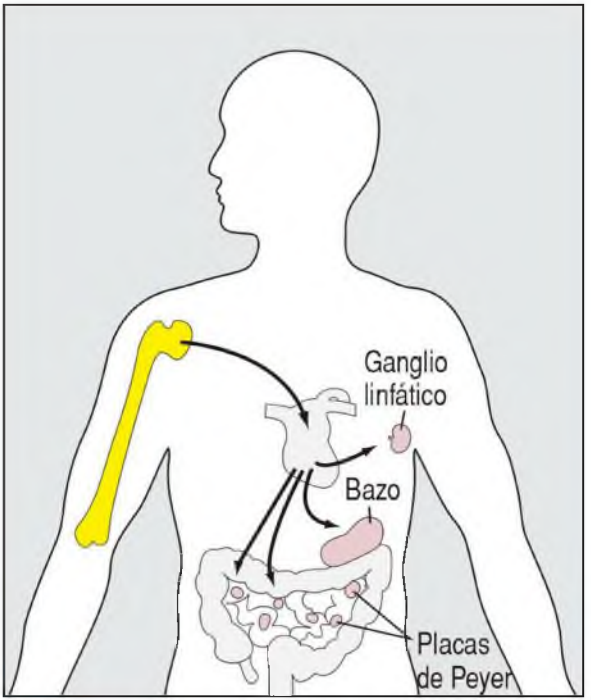


Figura 6-2 Los linfocitos B se desarrollan en la médula ósea y luego migran a tejidos linfáticos secundarios. Los linfocitos B que salen de la médula ósea (amarillo) son llevados en la sangre a ganglios linfáticos, bazo, placas de Peyer (todos en verde) y otros tejidos linfáticos secundarios como los que recubren las vías respiratorias (no se ilustran).

Desarrollo de los linfocitos B en la médula ósea

El propósito de un linfocito B es producir una inmunoglobulina. En consecuencia, el desarrollo de los linfocitos B en la médula ósea puede dividirse en etapas que corresponden a los pasos sucesivos en el reordenamiento y la expresión de los genes de inmunoglobulina. La calidad de los reordenamientos génicos y las proteínas que se producen se evalúa en dos puntos de verificación, y el desarrollo ulterior se interrumpe si aquélla deja que desear. En esta parte del capítulo se verá cómo se disponen y controlan los reordenamientos génicos para producir un linfocito B inmaduro que sólo genera un tipo de cadena pesada y un tipo de cadena ligera, y por tanto expresa inmunoglobulina de una sola especificidad antigénica en su superficie.

6-1 El desarrollo del linfocito B en la médula ósea procede por varias etapas

En la médula ósea, las células troncales hematopoyéticas pluripotentes dan origen a las células progenitoras linfoides comunes, que tienen el potencial de producir tanto linfocitos B como linfocitos T (véase la figura 1-13, p. 14). Algunas de estas células se convierten en células precursoras destinadas a convertirse en linfocitos B (figura 6-3). Todas estas células precursoras indiferenciadas pueden distinguirse por marcadores de superficie celular. Uno de éstos es la proteína CD34, presente en todas las células troncales hematopoyéticas humanas y se aprovecha en medicina a través del uso de anticuerpos monoclonales antiCD34 a fin de separar células troncales hematopoyéticas de otras células de la médula ósea para su uso en trasplante terapéutico.

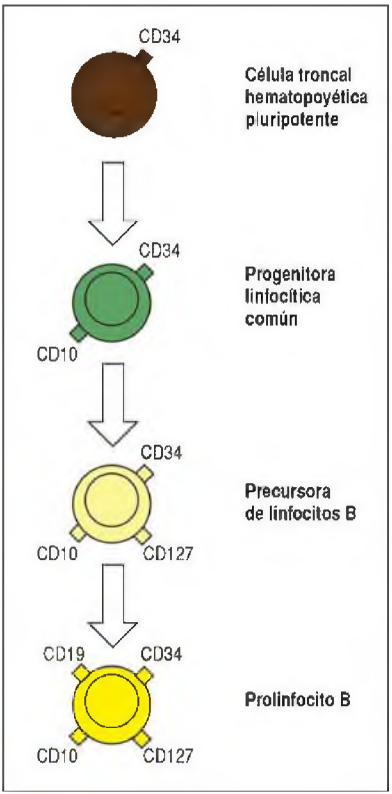


Figura 6-3 Los prolinfocitos B se desarrollan a partir de la célula troncal hematopoyética pluripotente. Las células en diferentes etapas de desarrollo se identifican por diferentes combinaciones de proteínas CD en su superficie. CD127 es la cadena α del receptor para interleucina 7.

Las primeras células identificables del linaje del linfocito B se denominan **pro-B** (véase la figura 6-3). Estas células progenitoras tienen una capacidad limitada de autorrenovación, y se dividen para producir más pro-B y células que continuarán desarrollándose. El principal suceso en la etapa de pro-B es el reordenamiento de los genes de cadena pesada, que siempre precede al reordenamiento de los genes de cadena ligera. La unión de los segmentos génicos D_H y J_H ocurre en la etapa de **pro-B temprano**, y es seguida en la etapa de **pro-B tardío** por la unión de un segmento V_H al DJ_H reordenado. El gen reordenado se transcribe al gen de la región C μ, que es el gen C más cercano a la región V reordenada (véase la figura 4-21, p. 96). El transcrito de RNA se empalma a fin de producir mRNA para la cadena pesada μ, el primer tipo de cadena de inmunoglobulina producido por un linfocito B en desarrollo. Una vez que un linfocito B expresa una cadena μ se conoce como **pre-B**. Los pre-B constituyen dos etapas en el desarrollo del linfocito B: los **pre-B grandes,** menos maduros, y los **pre-B pequeños**, más maduros (figura 6-4). Los pre-B grandes han reordenado con éxito un gen de cadena pesada y formado una cadena pesada μ; han cesado los reordenamientos de genes de cadena pesada pero aún deben comenzar el reordenamiento de los genes de cadena ligera.

	Célula troncal	Preinvitro B temprano	Prolinfocito B tardío	Preinfocito B grande	Preinfocito B pequeño	Linfocito B inmaduro
Genes de cadena H	Línea germinal	Reordenamiento D–J	Reordenamiento V–DJ	VDJ reordenados	VDJ reordenados	VDJ reordenados
Genes de cadena L	Línea germinal	Línea germinal	Línea germinal	Línea germinal	V–J en reordenamiento	VJ reordenados
Estado de Ig	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Se produce cadena pesada μ	Se produce cadena pesada μ en el retículo endoplásmico	Cadena pesada μ, Cadena ligera λ o κ, IgM en la superficie

Figura 6-4 El desarrollo de los linfocitos B en la médula ósea procede en fases definidas por el reordenamiento y la expresión de los genes de inmunoglobulina. En la célula troncal, los genes de inmunoglobulina (Ig) están en la configuración de la línea germinal. Los primeros reordenamientos ocurren en los genes de cadena pesada (cadena H). La unión de DH a JH define el pro-B temprano, que se convierte en un pro-B tardío al unirse VH a DJH. La expresión de una cadena μ funcional define los pre-B grandes. Éstos proliferan y producen pre-B pequeños en los cuales ocurre el reordenamiento de los genes de cadena ligera (cadena L). El reordenamiento exitoso de los genes de cadena ligera y la expresión de IgM en la superficie celular definen el linfocito B maduro.

El reordenamiento de los genes de cadena ligera ocurre en los pre-B pequeños. Los genes de la cadena ligera κ son los primeros en reordenarse, y sólo si esos reordenamientos fallan en producir una cadena κ viable se

reordenan los genes de la cadena ligera λ. Cuando se logra la unión exitosa de segmentos V y J de cadena ligera, se sintetiza y ensambla una proteína de cadena ligera en el retículo endoplásmico con las cadenas μ para formar IgM de membrana. La IgM se asocia además con Igα e Igβ para formar un complejo receptor del linfocito B funcional, que entonces se transporta a la superficie celular (sección 4.12). El reordenamiento de los genes de cadena ligera cesa y el prelinfocito B pequeño se transforma en un **linfocito B inmaduro**.

6-2 El desarrollo del linfocito B es estimulado por las células del estroma de la médula ósea

El desarrollo del linfocito B en la médula ósea depende de una red de **células del estroma** no linfáticas, que aportan microambientes especializados para los linfocitos B en diversas fases de maduración (figura 6-5). Estroma es el nombre dado a las células de sostén y al tejido conjuntivo en cualquier órgano. Dichas células realizan dos funciones bien definidas. Primero, establecen contactos específicos con los linfocitos B en desarrollo a través de la interacción de moléculas de adhesión y sus ligandos. En segundo lugar, producen factores de crecimiento que actúan en los linfocitos B a los que están unidos, por ejemplo el factor de células troncales unido a membrana (SCF), que es reconocido por un receptor llamado Kit en los linfocitos B en maduración. Otro factor de crecimiento importante para el desarrollo de los linfocitos B es la interleucina 7 (IL-7), una citocina secretada por células del estroma que actúa en los pro-B tardíos y los pre-B.

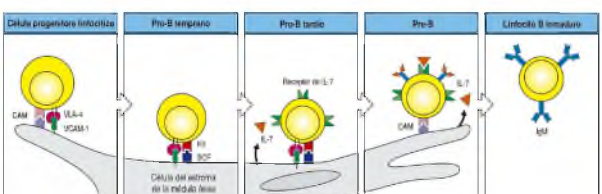


Figura 6-5 Las primeras fases del desarrollo del linfocito B dependen de las células del estroma de la médula ósea. Los recuadros muestran las interacciones de los linfocitos B en desarrollo con las células del estroma de la médula ósea. Células troncales y pro-B tempranos utilizan la integrina VLA-4 para unirse a la molécula de adhesión VCAM-1 en las células del estroma. Esto y las interacciones entre otras moléculas de adhesión celular (CAM) promueven la unión del receptor Kit en la superficie del linfocito B a SCF en la superficie de la célula del estroma. La activación de Kit hace que el linfocito B prolifere. Los linfocitos B en una fase ulterior de la maduración requieren de interleucina 7 (IL-7) que estimule su crecimiento y proliferación.

Las células troncales más inmaduras se ubican en una región de la médula ósea llamada subendostio, que es adyacente a la superficie interior del hueso. A medida que los linfocitos B maduran se desplazan, manteniendo

contacto con las células del estroma, hacia el eje central de la cavidad ósea. Etapas de la maduración posteriores dependen menos del contacto con las células del estroma, lo cual permite que los linfocitos B finalmente salgan de la médula ósea. Las siguientes fases del desarrollo ocurren después de que el linfocito B inmaduro abandona ésta, en un órgano linfático secundario como un ganglio linfático, el bazo o una placa de Peyer. Es aquí donde el linfocito B inmaduro se convierte en uno maduro capaz de responder a su antígeno específico.

6-3 El reordenamiento del *locus* de la cadena pesada en el pro-B es un proceso ineficaz

El control de calidad es una necesidad absoluta en el desarrollo de los linfocitos B, porque el proceso de reordenamiento génico es inherentemente impreciso e ineficiente. Estas complicaciones se deben en mayor medida a la adición aleatoria de nucleótidos N y P, que ocurre al formarse las uniones entre segmentos génicos V, D y J (véasela sección 4-9). Tales adiciones pueden cambiar el marco de lectura de la secuencia de DNA, de modo que ya no codifique una cadena pesada de inmunoglobulina. Los reordenamientos génicos que no se traducen en una proteína útil se denominan **reordenamientos no productivos**. Aquellos reordenamientos que preservan un marco de lectura correcto y dan origen a una cadena de inmunoglobulina completa y funcional reciben el nombre de **reordenamientos productivos**. En cada suceso de reordenamiento, hay sólo una de tres posibilidades de que se mantenga el marco de lectura correcto.

Cada linfocito B tiene dos copias del *locus* de cadena pesada de inmunoglobulina, lo cual ayuda a incrementar la probabilidad de que un pro-B experimente un reordenamiento del gen de cadena pesada productivo. Las dos copias de cada *locus* están en cromosomas homólogos. Por tanto, un linfocito B que ha hecho un reordenamiento no productivo en un cromosoma aún tiene una oportunidad de producir una cadena pesada si realiza un reordenamiento productivo en el *locus* del otro cromosoma homólogo. Si los linfocitos B en desarrollo hacen reordenamientos no productivos en ambas copias del gen de cadena pesada pierden su potencial de producir inmunoglobulina; no se desarrollan más y mueren en la médula ósea.

Para que un pro-B temprano reordene los genes de cadena pesada de inmunoglobulina debe expresar los genes activadores de la recombinación *RAG-1* y *RAG-2*, además de otras enzimas modificadoras del DNA necesarias para cortar, pegar y agregar al DNA (véase la sección 4-9). Activando a los genes que codifican esta maquinaria para reacomodo génico se encuentra una red de factores de transcripción, en que E2A y EBF son fundamentales. Ellos causan la expresión de Pax-5, otro factor de transcripción que es responsable de activar los genes para muchas proteínas que sólo se expresan en los linfocitos B, incluidas Igα y una proteína de superficie celular llamada CD19 (véase la figura 6-3), que en

los linfocitos maduros forma parte del correceptor del linfocito B que ayuda a la célula a reaccionar a antígeno.

El primer paso en el reordenamiento es la unión de un segmento génico D_H a un segmento génico J_H, lo cual ocurre al mismo tiempo en las dos copias del *locus* de cadena pesada (figura 6-6). Este reordenamiento es relativamente eficiente porque los segmentos D humanos dan una secuencia proteínica funcional cuando se leen en cualquiera de los tres marcos de lectura. El segundo paso en el reordenamiento de los genes de cadena pesada es la unión de un segmento génico V_H a la secuencia DJ_H reordenada. Este reordenamiento primero se limita a uno solo de los *locus* de cadena pesada. Sólo cuando un reordenamiento V_H a DJ_H en el primer cromosoma es no productivo procede el reordenamiento en el otro cromosoma. La tasa de fracaso de dos tercios en el mantenimiento del marco de lectura, y las probabilidades independientes de éxito debidas a la posibilidad de realizar el proceso en dos cromosomas, significan que sólo algo más de la mitad del número total de prolinfocitos B producen un gen de cadena pesada funcional. Estas células avanzan en la vía del desarrollo para convertirse en pre-B grandes productores de cadenas μ y capaces de dividirse. Aquellos pro-B que no pueden producir una cadena μ mueren por apoptosis en la médula ósea. Las células destinadas a morir incluyen pro-B que produjeron dos reordenamientos V_H a DJ_H improductivos y también los que realizaron dos reordenamientos D_H a J_H no productivos. A pesar de su fracaso, se permite que estas últimas células procedan al reordenamiento V_H a DJ_H aunque éste no podrá tener un efecto útil. Una característica general del desarrollo del linfocito es que la apoptosis es la vía que se sigue como regla, a menos que se reciba una señal positiva para la supervivencia y la ulterior diferenciación. Tales señales se denominan **señales de supervivencia**.

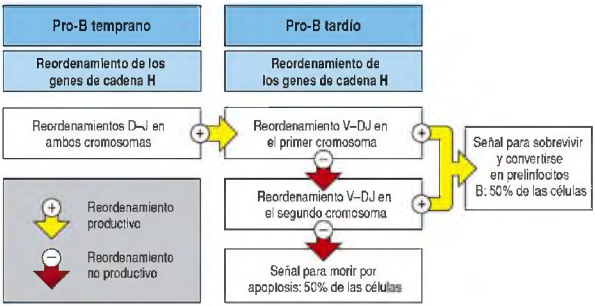


Figura 6-6 Los genes de cadena pesada de inmunoglobulina en los pro-B experimentan tanto reordenamientos productivos como no productivos. Un reordenamiento productivo permite al linfocito B pasar a la siguiente fase del desarrollo. Los reordenamientos ocurren en los genes de cadena pesada de ambos cromosomas, y si ninguno es exitoso la célula muere.

6-4 El receptor del prelinfocito B vigila la calidad de las cadenas pesadas de inmunoglobulina

Un criterio que un pro-B debe satisfacer para sobrevivir es que produzca una cadena pesada μ. El segundo criterio es que la cadena μ demuestre la capacidad de combinarse con una cadena ligera de inmunoglobulina. En esta etapa del desarrollo del linfocito B no hay cadenas ligeras genuinas con las cuales hacer tal prueba, pero los pro-B sintetizan dos proteínas, **VpreB** y **λ5**, que se unen a cadenas pesadas μ de una manera que imita la cadena ligera de inmunoglobulina. VpreB es estructuralmente similar a la región variable, y λ5 es como una región constante; juntas forman lo que se conoce como la **cadena ligera sustituta**. VpreB y λ5 son codificadas por genes ordinarios que no se reordenan y están separados de los *locus* de inmunoglobulina. La transcripción de los genes *VpreB* y *λ5* es controlada por los factores de transcripción E2A y EBF.

En el retículo endoplásmico del pro-B la cadena μ forma homodímeros unidos por enlaces disulfuro y tiene la oportunidad de ensamblarse con los componentes de la cadena ligera sustituta e Igβ para formar un complejo parecido al receptor del linfocito B que se conoce como **receptor del pre-B** (figura 6-7).

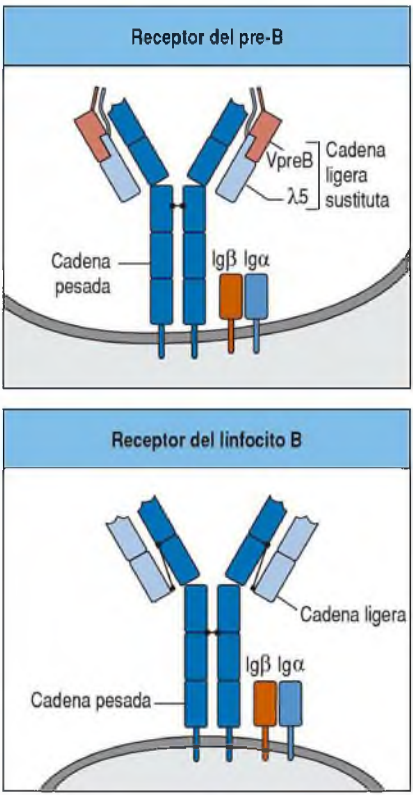


Figura 6-7 El receptor del pre-B es parecido al receptor del linfocito B. Lo que distingue al receptor de linfocito pre-B del receptor de linfocito B es la ausencia de cadena ligera de inmunoglobulina κ o λ y la presencia en su lugar de la cadena ligera sustituta compuesta de los polipéptidos VpreB y λ5. Poco abundante en la superficie celular, el receptor linfocito pre-B se retiene en gran medida dentro de la célula en vesículas rodeadas por membrana, de donde genera

señales que conducen a la suspensión de los reacomodos génicos de cadena pesada. Además de formar los dos dominios tipo Ig de la cadena ligera sustituta, VpreB y λ5 tienen extensiones que causan oligomerización de los receptores de linfocito pre-B y la transducción de las señales necesarias para la supervivencia del linfocito pre-B.

Si la cadena μ ensambla un receptor pre-B funcional, las señales que envía a través de Igβ suspende los reacomodos génicos en el *locus* de la cadena pesada de inmunoglobulina e impulsa al prolinfocito B a varias rondas de división celular. Esto da origen a una pequeña población de clonas de lo que ahora son linfocitos pre-B grandes. Por otro lado, si la cadena μ del prolinfocito B no se ensambla de forma adecuada con la cadena ligera sustituta y no logra elaborar un receptor funcional del prelinfocito B, la célula no recibe la señal para sobrevivir y muere por apoptosis. A diferencia del receptor del linfocito B (IgM), el receptor del prelinfocito B carece de un sitio de unión a antígeno y no está bien representado en la superficie celular. En el extremo terminal C de VpreB y el extremo terminal N de λ5 hay extensiones más allá del dominio similar a Ig que tienen una secuencia única. Estas extensiones permiten que los receptores del prelinfocito B formen los dímeros y oligómeros mayores que se necesitan para transmitir las señales que requieren los prelinfocitos B para sobrevivir. También regulan la abundancia de receptor de prelinfocito B en la superficie celular y median la unión del receptor de prelinfocito B a galectina 1 y sulfato de heparán, ligandos potenciales en la superficie de las células del estroma en la médula ósea.

La importancia del receptor del pre-B para el desarrollo del linfocito B es puesta de relieve por el caso de un pequeño que heredó de ambos padres alelos defectuosos del gen λ*5*. Ninguno de los linfocitos B en desarrollo de este niño pudo ensamblar un receptor de pre-B, ni siquiera aquellos que producían cadenas μ completamente funcionales, y de este modo todos los linfocitos B fueron destinados a morir por apoptosis en la fase de pro-B. La consecuencia para el paciente fue una profunda inmunodeficiencia de linfocitos B. Esto dio como resultado el desarrollo de infecciones bacterianas persistentes, que se trataban con antibióticos e inmunoglobulina intravenosa.

6-5 El receptor del pre-B causa exclusión alélica en el *locus* de cadena pesada de inmunoglobulina

Además de eliminar linfocitos B incapaces de producir cadenas μ funcionales, el ensamblaje del receptor del pre-B también impide que los linfocitos B produzcan más de una cadena μ funcional. En un pro-B en el que el reordenamiento del primer *locus* de inmunoglobulina es exitoso, la síntesis de cadena μ y el ensamblaje del receptor del pre-B rápido envían señales para que cese la transcripción de los genes *RAG*. También señalizan la degradación de las proteínas RAG y la reorganización de la estructura de la cromatina del *locus* de cadena pesada a un estado que resiste el reordenamiento génico. Estos tres efectos actúan de modo sinérgico para impedir el reordenamiento del segundo *locus* de cadena pesada de inmunoglobulina y la producción de una segunda cadena μ. Este fenómeno, por el cual una célula expresa sólo una de sus dos copias de un gen, se denomina **exclusión alélica**. Aunque cualquier linfocito B individual expresa sólo un alelo, los dos alelos se expresan por igual en la población de linfocitos B.

La ventaja de la exclusión alélica se aprecia mejor considerando la alternativa. Un linfocito B que produjera dos cadenas μ con diferentes especificidades de unión a antígeno en iguales cantidades expresaría tres tipos de receptor de linfocito B, de los cuales el más abundante tendría dos cadenas μ distintas y por tanto dos sitios de unión de diferente especificidad antigénica. Estos receptores serían funcionalmente subóptimos porque no podrían formar fuertes uniones bivalentes con antígenos multivalentes (figura 6-8). Los problemas causados por esta heterogeneidad se complicarían exponencialmente cuando tal linfocito B produjera células plasmáticas secretoras de IgM pentamérica (véase figura 4-27, p.101). Los anticuerpos serían muy heterogéneos, y menos del 0.1% de ellos contendrían 10 cadenas μ idénticas. Mediante este simple recuento, se estima que los anticuerpos alélicos producidos por linfocitos B bajo la exclusión alélica son más de 100 veces más eficaces que los formados por linfocitos B hipotéticos sin exclusión alélica.

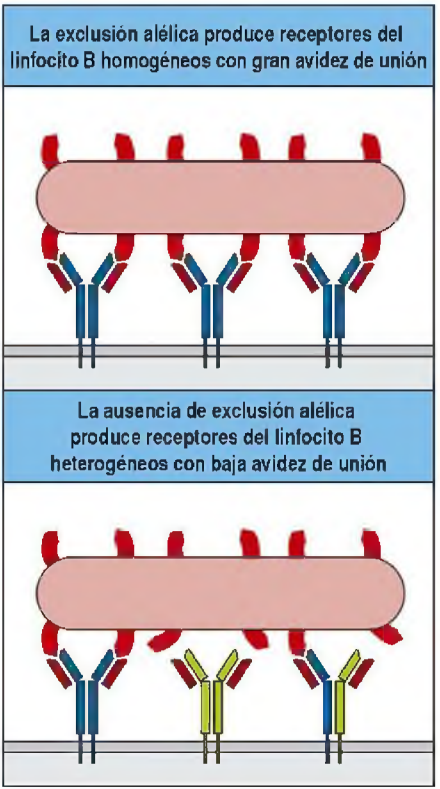


Figura 6-8 La exclusión alélica en los *locus* de inmunoglobulina da por resultado linfocitos B con receptores antigénicos de una sola especificidad. El recuadro superior muestra la unión de antígeno a los receptores de un linfocito B que expresa inmunoglobulina producida a partir de un solo *locus* de cadena pesada y un solo *locus* de cadena ligera de inmunoglobulina. Todos los receptores tienen sitios de unión idénticos y se unen a su antígeno con gran avidez. El recuadro

inferior muestra los receptores del linfocito B formados en un linfocito B hipotético que expresa inmunoglobulina de ambos *locus* de cadena pesada de inmunoglobulina y un *locus* de cadena ligera. Se forman inmunoglobulinas híbridas con sitios de unión a antígeno desiguales, que fijan antígeno de modo deficiente y con baja avidez. Las desigualdades serían aún mayores en un linfocito B que expresara dos genes de cadena pesada y dos de cadena ligera.

Estas consideraciones fueron de importancia práctica al principio del desarrollo de los anticuerpos monoclonales para aplicaciones de diagnóstico y terapéuticas (secciones 4.5 y 4.6). Los primeros anticuerpos monoclonales se produjeron mediante hibridomas que expresaban dos cadenas pesadas distintas y dos cadenas ligeras distintas. Una cadena pesada y una ligera provenían de un linfocito B esplénico del ratón inmunizado con el antígeno blanco deseado, y juntas formaban una IgG específica para el antígeno inmunizante. Las segundas cadenas, pesada y ligera, provienen del compañero de fusión, una línea celular de mieloma, y en conjunto forman una IgG de especificidad desconocida. En la primera generación de células de hibridoma hubo un ensamblaje aleatorio de las dos cadenas pesada y ligera para producir 10 formas diferentes de IgG. De éstas, sólo una tenía dos sitios de unión idénticos específicos para el antígeno deseado, y tres formas tenían un sitio de unión específico. No era fácil separar las formas, por lo que la mayor parte del anticuerpo producido (7 de 10 formas) era inactiva. Un avance importante en la producción de anticuerpos monoclonales provino del uso de miembros de fusión del mieloma, en que los genes de inmunoglobulina ya no son funcionales. Los hibridomas elaborados con estos miembros de fusión secretan inmunoglobulina homogénea específica para el antígeno inmunizante.

6-6 El reordenamiento de los *locus* de cadena ligera por prelinfocitos B es relativamente eficaz

Cada pre-B grande pasa por varias rondas de división celular, que producen una clona de alrededor de 100 pre-B pequeños en reposo, los cuales expresan cadenas μ idénticas y ya no producen la cadena ligera sustituta ni el receptor del pre-B. En esta etapa los linfocitos B se dedican a producir una cadena ligera propiamente dicha. Los genes *RAG*, que se desactivaron en los prelinfocitos B en división, se reactivan ahora; se producen proteínas RAG y los genes de cadena ligera de inmunoglobulina comienzan a reordenarse.

Los reordenamientos ocurren en un *locus* de cadena ligera a la vez, y el *locus* κ suele reordenarse antes que el *locus* λ. Mientras que para reunir los segmentos V, D y J del *locus* de cadena pesada se requieren dos procesos de recombinación, sólo se requiere un proceso que una V con J para reordenar un gen de cadena ligera. Aunque esto reduce la diversidad que se obtiene al combinar diferentes segmentos génicos, tiene la ventaja de que pueden hacerse varios intentos de reordenar el mismo gen de cadena ligera usando segmentos génicos V y J que no participaron en reordenamientos previos (figura 6-9). Esto no es posible en el *locus* de cadena pesada, porque los dos primeros reordenamientos que unen un segmento V a uno D y uno J escinden todos los demás segmentos D. Por tanto, pueden hacerse varios intentos de reordenar el *locus* de la cadena ligera κ en uno u otro cromosoma antes de comenzar el reordenamiento de un *locus* de cadena λ en un cromosoma distinto. La existencia de cuatro *locus* de cadena ligera, y la oportunidad de realizar varios intentos de reordenar cada *locus*, significan que alrededor del 85% de la población de prelinfocitos B realiza un reordenamiento exitoso de un gen de cadena ligera (figura 6-10).

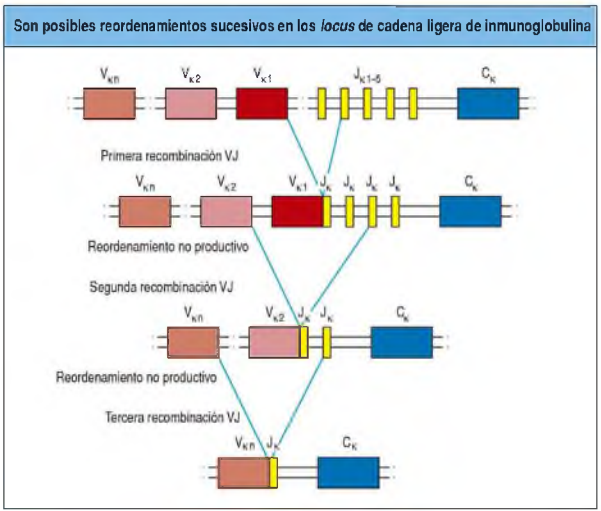


Figura 6-9 Los reordenamientos no productivos de genes de cadena ligera pueden subsanarse mediante ulterior reordenamiento génico. La organización de los *locus* de cadena ligera permite que reordenamientos no productivos iniciales en un *locus* sean seguidos por más reordenamientos del mismo *locus*, los cuales pueden desembocar en la producción de una cadena ligera funcional. Se ilustra este tipo de rescate para el gen de cadena ligera κ. Después de un reordenamiento no productivo de Vκ a un Jκ, en el que se ha perdido el marco de lectura traduccional, puede producirse un segundo reordenamiento por medio de Vκ2, o cualquier otro Vκ que esté en el lado 5' de la primera unión, con un Jκ que esté en el lado 3' de la primera unión. Cuando se forma la segunda unión, el DNA intermedio que contiene la primera unión se escinde. Hay cinco segmentos génicos Jκ y muchos Vκ, de modo que pueden realizarse hasta cinco intentos sucesivos de reordenamiento productivo en cada uno de los dos *locus* de cadena ligera κ.

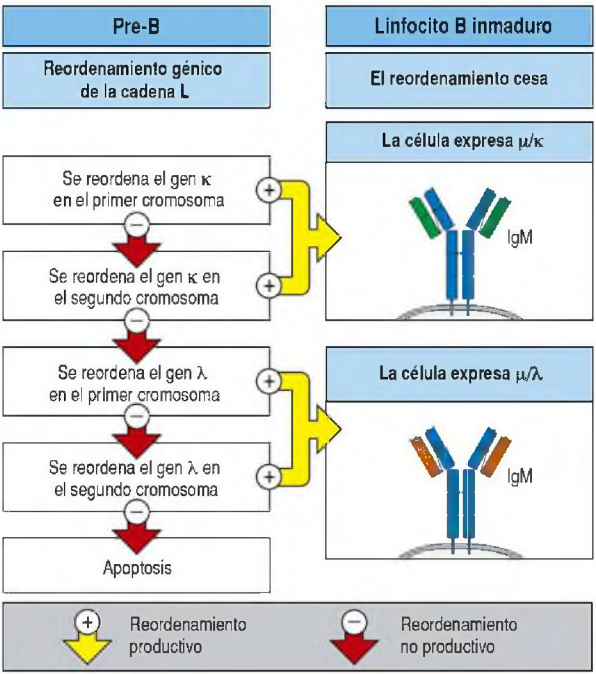


Figura 6-10 El reordenamiento de los genes de cadena ligera de inmunoglobulina en los pre-B causa la expresión de IgM de superficie celular.

De manera global, menos de la mitad de las células del linaje B producidas en la médula ósea terminan por producir cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina funcionales. Aunque no hay diferencias funcionales entre los isotipos de cadena ligera κ y λ, el beneficio de tener los dos isotipos es que se aumenta la frecuencia de éxito de los prelinfocitos B pequeños para producir inmunoglobulinas. El hecho de que dos tercios de las

inmunoglobulinas humanas tengan cadenas κ y un tercio tengan cadenas λ indica que tener el segundo isotipo ha incrementado en 50% la tasa de éxito. Aunque el uso de cadenas ligeras κ es superior al de cadenas ligeras λ en la población total de linfocitos B, los linfocitos B que secretan IgD en las vías respiratorias superiores utilizan casi exclusivamente cadenas λ. Estos anticuerpos IgD reconocen bacterias como *Haemophilus influenzae* y las células reclutan basófilos para secretar péptidos antibacterianos. No se conoce la causa del sesgo en el uso de la cadena ligera. Una posible explicación es que la combinación de cadenas ligeras λ con cadenas pesadas δ da como resultado anticuerpos particularmente favorables contra estas bacterias.

Cuando se ha formado un gen de cadena ligera funcional, se producen y ensamblan cadenas ligeras con cadenas μ en el retículo endoplásmico para generar IgM. La asociación con los componentes de señalización Igα e Igβ forma el receptor del linfocito B inmaduro, y entonces dicho receptor se desplaza a la superficie celular (figura 6-7). La presencia de un receptor de linfocito B funcional en la superficie envía señales al interior de la célula que desactivan rápidamente el reordenamiento del gen de cadena ligera. Este control, análogo al ejercido por el receptor del pre-B sobre el *locus* de cadena pesada, asegura que un receptor de linfocito B exprese sólo una forma de cadena ligera de inmunoglobulina. Dado que hay dos isotipos de cadena ligera, la regulación consiste tanto de exclusión alélica como de exclusión de isotipo. Con un receptor de linfocito B funcional en su superficie y la recombinación detenida en el núcleo, el pre-B se convierte en un linfocito B inmaduro. Si una célula produce una cadena ligera que no se asocia con la cadena pesada, ello suele deberse a una falla en la cadena ligera, porque la competencia de la cadena pesada ya ha sido verificada por la cadena ligera sustituta. En estas circunstancias, la recombinación continúa hasta que se produce una cadena ligera funcional o hasta que ya no son posibles más reordenamientos porque se han usado todos los segmentos génicos V o J.

El reordenamiento de la cadena ligera ocurre de manera independiente en cada uno de los casi 100 prelinfocitos B pequeños que descienden de un mismo prelinfocito B grande, por lo que expresan la misma cadena μ. En cada una de estas células se realizan diferentes reordenamientos de cadena ligera. Una tasa de éxito del 85% en la producción de cadenas ligeras significa que alrededor de 85 de estos pre-B pequeños se convertirán en linfocitos B inmaduros productores de IgM. Se obtienen dos beneficios de

la expansión clonal de los pre-B grandes. Primero, se garantiza que la inversión hecha para obtener cada cadena pesada funcional nunca se pierda por incapacidad de producir una cadena ligera. En segundo lugar, crea una población diversa de linfocitos B inmaduros con la misma cadena μ, pero una cadena κ o λ diferente. Así, la expansión clonal ha permitido que un reordenamiento de cadena pesada exitoso genere hasta 85 clonas de linfocitos B inmaduros con diferentes especificidades antigénicas.

6-7 Los linfocitos B en desarrollo pasan dos puntos de verificación en la médula ósea

Dado que la función principal de los linfocitos B es elaborar inmunoglobulinas, el desarrollo temprano de los linfocitos B en la médula ósea se organiza alrededor de los reacomodos génicos que se requieren para elaborar cadenas pesadas y ligeras. Debido a la ineficiencia inherente del proceso de recombinación, los linfocitos B han desarrollado una estrategia conservadora en su desarrollo en la médula ósea. Primero se concentran en producir una cadena pesada, y sólo cuando tiene éxito en ello un linfocito B pasa a producir una cadena ligera. Después de cada proceso las células pasan por un **punto de verificación**, en el cual se evalúa la calidad de las cadenas de inmunoglobulina. Como se vio en la Sección 6.4, el primero de estos puntos se encuentra en la fase de pro-B tardío, con la formación –o no– de un receptor de prelinfocito B funcional. Durante la fase de pro-B, una mezcla de reordenamientos génicos productivos y no productivos se introduce al azar en los genes de cadena pesada de inmunoglobulina. La variación genética que esto imparte a la población de linfocitos B se somete entonces a estricta selección de su capacidad de producir cadenas μ capaces de ensamblarse en un receptor de pre-B funcional. Si lo logran, sobreviven y multiplican su especie; en caso contrario mueren. La selección por el receptor de pre-B es el primer punto de verificación en el desarrollo de los linfocitos B (figura 6-11).

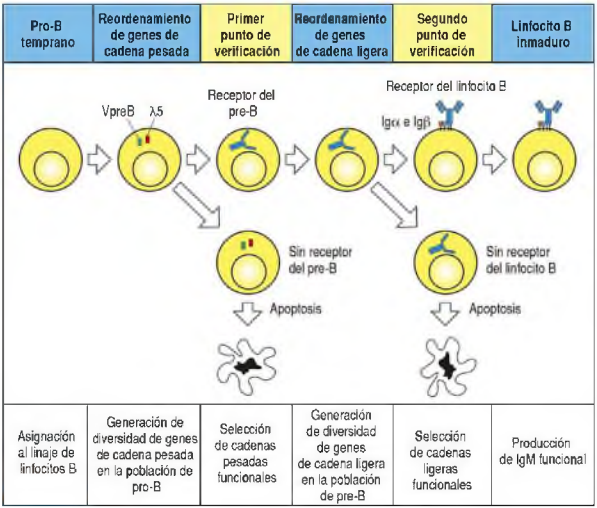


Figura 6-11 Existen dos puntos de verificación determinantes del destino de los linfocitos B durante el desarrollo de éstos en la médula ósea. Ambos puntos de verificación consisten en el hecho de si se genera un receptor funcional, que es una prueba de que se produjo una cadena pesada funcional (en el primer punto de verificación) o una cadena ligera funcional (en el segundo punto de verificación). Las células que *no pasan estos puntos de* verificación mueren por apoptosis.

El segundo punto de verificación se encuentra en la fase de pre-B pequeño, cuando han ocurrido reordenamientos productivos y no productivos al azar en los genes de cadena ligera. Los prelinfocitos B que sobreviven a este punto de verificación son aquellos con la capacidad de elaborar cadenas ligeras que se unen a las cadenas μ existentes y ensamblan un receptor funcional de linfocitos B. De no hacerlo, mueren en la médula ósea; si lo hacen, sobreviven para convertirse en linfocitos B inmaduros (véase la figura 6-11).

De manera correspondiente con su función principal de elaborar inmunoglobulinas, los únicos linfocitos B que pasan ambos puntos de verificación son aquellos capaces de producir una inmunoglobulina. Esto es sólo el inicio, debido a que se encuentran otros puntos de verificación a medida que los linfocitos B se desarrollan más cuando dejan la médula ósea, entran a la circulación y participan en una respuesta inmunitaria.

6-8 Hay un programa de expresión proteínica subyacente a las etapas de desarrollo del linfocito B

Los pasos sucesivos en el desarrollo de los linfocitos B se acompañan de cambios en la expresión de proteínas implicadas en el reordenamiento de los genes de inmunoglobulina, la prueba de la calidad de las cadenas de inmunoglobulina y el impulso de la proliferación celular. Estos cambios están impulsados por una extensa red de factores de transcripción que asegura que los genes que codifican estas proteínas se activen y desactiven en los momentos apropiados (figura 6-12). Las proteínas RAG-1 y RAG-2 son componentes esenciales de la maquinaria de recombinación (véase la sección 4-9), y sus genes se activan específicamente en las fases del desarrollo de los linfocitos B en que ocurre el reordenamiento de los genes de cadena pesada o cadena ligera. A la inversa, en la fase de pre-B grande, cuando se examina la calidad del reordenamiento de los genes de cadena pesada y las células exitosas se dividen antes del reordenamiento de los genes de cadena ligera, las proteínas RAG están ausentes. La desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT), la enzima que agrega nucleótidos N en las uniones entre segmentos génicos en reordenamiento, se expresa en pro-B cuando los genes de cadena pesada comienzan a reordenarse y se desactiva en los pre-B pequeños cuando los genes de cadena ligera comienzan a reordenarse; esto explica por qué los nucleótidos N se encuentran en todas las uniones VD y DJ de los genes de cadena pesada humanos reordenados pero sólo en alrededor de la mitad de las uniones VJ de los genes de cadena ligera humanos reordenados.

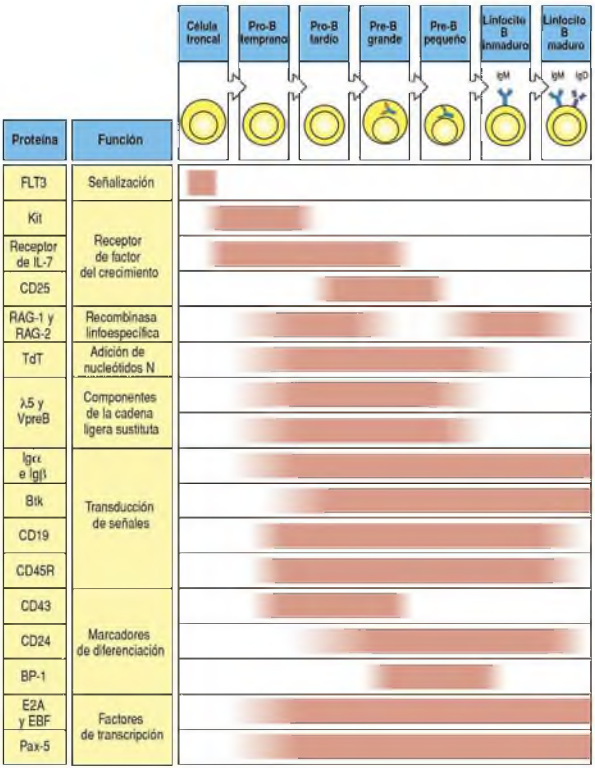


Figura 6-12 La expresión de proteínas implicadas en el reordenamiento y la expresión de genes de inmunoglobulina cambia durante el desarrollo de los linfocitos B. El reordenamiento de los genes de inmunoglobulina y la expresión del receptor del pre-B y de la IgM de superficie requiere de varias categorías de proteínas especializadas en distintos momentos durante el desarrollo de los linfocitos B. Se presentan algunos ejemplos de tales proteínas, indicando mediante el sombreado en rojo su expresión durante el desarrollo de dichas células. FLT3 es una proteincinasa receptora de superficie celular que recibe señales de células del estroma para la

diferenciación de progenitoras linfocíticas comunes. CD19 es una subunidad del correceptor de linfocitos B, que será necesaria a fin de cooperar con el receptor antigénico para producir una fuerte señal de que se ha fijado antígeno. CD45R es una proteinfosfatasa de superficie celular que también participa en la modulación de señales provenientes de un receptor del linfocito B unido a antígeno. CD43, CD24 y BP-1 son marcadores de superficie celular útiles para distinguir diferentes etapas en el desarrollo del linfocito B. Las funciones de las otras proteínas enumeradas aquí se explican en el texto.

Varias proteínas contribuyen al desarrollo de los linfocitos B al transducir señales desde receptores en la superficie celular. La síntesis de los polipéptidos Igα e Igβ se activa en la fase de pro-B y continúa durante toda la vida de un linfocito B, lo cual significa que siempre están disponibles para asociarse con cadenas de inmunoglobulina para formar receptores de pre-B y de linfocito B capaces de transmitir señales a la célula. Esto es importante para la exclusión alélica, porque asegura que el reordenamiento génico pueda detenerse una vez que se ha formado una cadena pesada funcional, y luego una cadena ligera funcional. Sólo cuando los linfocitos B estimulados por antígeno se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpo, y ya no se requieren sus receptores de antígeno, los genes para Igα e Igβ se desactivan y deja de haber inmunoglobulinas en la superficie celular. Por la misma razón, los componentes λ5 y VpreB de la cadena ligera sustituta están listos para formar receptores del pre-B durante toda la fase de pro-B (véase la figura 6-12).

Sólo unos cuantos de los factores de transcripción controlan los genes implicados en el reordenamiento de los genes de inmunoglobulina y el desarrollo del linfocito B; en la figura 6-12 se presentan algunos de ellos. Su actividad coordinada asegura que la maquinaria enzimática para el reordenamiento génico común a los linfocitos B y T se use en los linfocitos B para reordenar y expresar los genes de inmunoglobulina y no los genes del receptor del linfocito T. De particular importancia para definir el linaje del linfocito B es el factor de transcripción específico de células B llamado Pax-5, que es el primero en sintetizarse en el pro-B temprano y continúa sintetizándose durante todo el desarrollo de la célula B y toda la vida del linfocito B maduro. Pax-5 se une a los elementos regulatorios de los genes de inmunoglobulina y también a elementos regulatorios en los genes para muchas proteínas específicas del linfocito B, como λ5, VpreB y CD19.

En todas las células humanas, excepto en los linfocitos B, la cromatina que contienen los *locus* de inmunoglobulina se mantiene en una forma

“cerrada” que nunca se transcribe. En el pro-B temprano, Pax-5 se une a secuencias potenciadoras localizadas en el lado 3’ de los genes de la región C de la cadena pesada. Esto abre la cromatina y permite el acceso de otros factores de transcripción que no son específicos del linfocito B (figura 6-13). Ahora ocurre un bajo nivel de transcripción desde los promotores corriente arriba de los segmentos D y J. La transcripción facilita el acceso del complejo RAG, que entonces acerca los segmentos D y J y permite el reordenamiento y la unión. A su vez, esto inicia la transcripción corriente arriba de un segmento V, lo cual favorece su reordenamiento a DJ. Como consecuencia de los dos reordenamientos, el promotor que está del lado 5’ del segmento de la región V es aproximado al potenciador que está del lado 3’ del gen de la región C, de lo que resulta un incremento adicional de la transcripción. Por tanto, el reordenamiento génico controla la expresión de los genes de inmunoglobulina además de generar su diversidad.

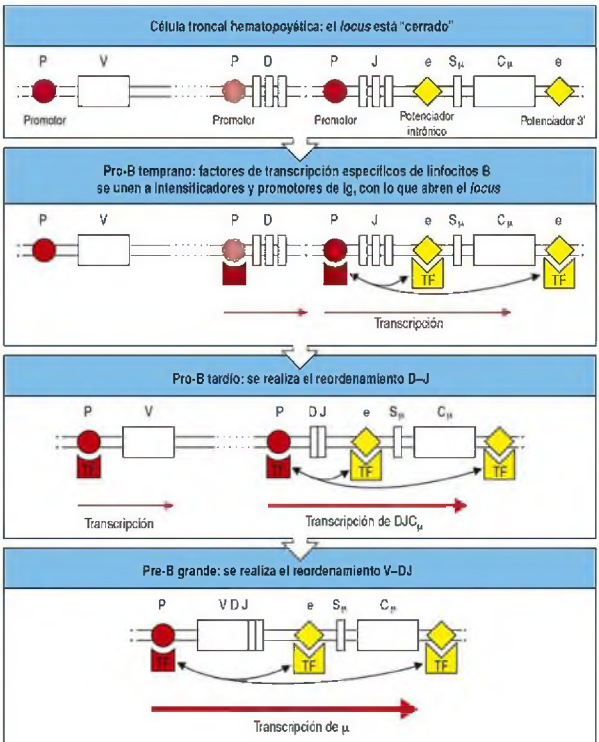


Figura 6-13 El reordenamiento y la transcripción de los genes de inmunoglobulina son procesos ligados. Se muestra el *locus* de cadena pesada. Los bloques de los segmentos V, D y J tienen cada uno su propio promotor (P), y además dos potenciadores (e) flanquean el gen Cμ y su secuencia señal de cambio de isotipo Sμ (recuadro superior). Con la asignación al linaje B el *locus* se abre, lo cual permite que factores de transcripción (TF) como Pax-5 se unan a elementos promotores potenciadores e inicien la transcripción (segundo recuadro). Esto a su vez facilita las reacciones de reordenamiento génico, que yuxtaponen elementos regulatorios e incrementan los niveles de transcripción (tercero y cuarto recuadros). Los niveles de transcripción se indican

mediante el ancho de las flechas rojas horizontales. Las flechas negras curvas de dos puntas indican interacciones sinérgicas entre promotores potenciadores.

Una de las proteínas señalizadoras de la figura 6-12, la tirosina cinasa de Bruton (Btk), es esencial para el desarrollo de los linfocitos B más allá de la fase de prelinfocito B. Los pacientes que carecen de un gen *Btk* funcional casi no tienen anticuerpos circulantes porque sus linfocitos B están bloqueados en la fase de pre-B. La inmunodeficiencia que estos pacientes sufren se denomina **agammaglobulinemia ligada al X** y ocasiona infecciones recurrentes por bacterias extracelulares comunes como *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. Las infecciones reaccionan al tratamiento con antibióticos y se previenen mediante infusiones intravenosas regulares de inmunoglobulina intravenosa. El gen *Btk* se localiza en el cromosoma X y su forma defectuosa es recesiva, por lo cual la agammaglobulinemia ligada al género se observa sobre todo en varones.

6-9 Muchos tumores de linfocitos B portan transposiciones cromosómicas que unen genes de inmunoglobulina con genes que regulan la multiplicación celular

Dado que lo normal es que los linfocitos B corten, empalmen y muten sus genes de inmunoglobulina, es poco sorprendente que este proceso en ocasiones se descontrole y produzca una mutación que ayuda a convertir un linfocito B en una célula tumoral. El proceso de transformación maligna implica una serie de mutaciones que liberan a la célula de las restricciones normales sobre su multiplicación. En los tumores de linfocitos B, la alteración de la multiplicación normal con frecuencia se asocia a reordenamiento aberrante de un gen de inmunoglobulina, en el cual éste se une a un gen de un cromosoma distinto. Los procesos que fusionan parte de un cromosoma con parte de otro se denominan **translocaciones**; en los tumores de linfocitos B, el gen de inmunoglobulina con frecuencia se une a un gen implicado en el control de la multiplicación celular. Los genes que causan cáncer cuando su función o expresión se perturba se denominan en conjunto **protooncogenes**. Muchos se descubrieron durante el estudio de virus tumorales de RNA capaces de transformar células directamente. Los genes virales responsables de la transformación se denominaron **oncogenes**, y sólo más tarde se advirtió que habían evolucionado a partir de genes celulares del hospedador vertebrado del virus que controlan el crecimiento, la división y la diferenciación celulares.

Las translocaciones entre genes de inmunoglobulina y protooncogenes en tumores de linfocitos B pueden verse en cromosomas en metafase examinados al microscopio óptico. Determinadas translocaciones definen tipos específicos de tumores y son valiosas en el diagnóstico. Por ejemplo, en el linfoma de Burkitt el protooncogén *MYC* en el cromosoma 8 se une por transposición a un gen de cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14, o a un gen de cadena ligera κ en el cromosoma 2 o a un gen de cadena ligera λ en el cromosoma 22 (figura 6-14). La proteína Myc por lo general participa en la regulación del ciclo celular, pero en linfocitos B que portan estas translocaciones su expresión es anormal, y elimina algunas de las restricciones a la división celular. Debido a que los cambios genéticos individuales rara vez son suficientes para transformar las células

en cancerosas, el inicio del linfoma de Burkitt requiere de mutaciones en otros sitios del genoma.

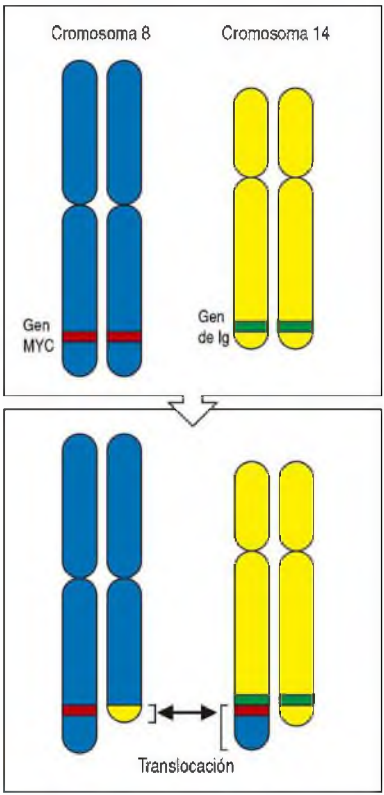


Figura 6-14 Reordenamientos cromosómicos en el linfoma de Burkitt. En este ejemplo de

linfoma de Burkitt, se han intercambiado partes del cromosoma 8 y el cromosoma 14. Los sitios de rotura y nueva unión se encuentran en el protooncogén *MYC* en el cromosoma 8 y el gen de cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14. En estos tumores es habitual que el segundo gen de inmunoglobulina se reordene de modo productivo y que el tumor exprese inmunoglobulina de superficie celular. La transposición tal vez ocurrió durante el primer intento de reordenar un gen de cadena pesada. Esto contó como un reordenamiento no productivo y por tanto se reordenó el otro gen. En casos en que el segundo reordenamiento también es no productivo, la célula muere y por tanto no puede dar origen a un tumor.

Otra translocación observada en los tumores de linfocitos B es la fusión de un gen de inmunoglobulina al protooncogén *BCL2*. La función de la proteína Bcl-2 es prevenir la apoptosis prematura en células del linaje B. La sobreproducción de Bcl-2 en los linfocitos B mutantes que tienen esta transposición les permite vivir más tiempo del normal, por lo que acumulan más mutaciones las cuales pueden ocasionar transformación maligna. Además de su valor en la investigación inmunológica, los tumores de linfocitos B han permitido avances fundamentales en el conocimiento de las proteínas implicadas en el mecanismo de la división celular y su regulación.

6-10 Los linfocitos B que expresan la glucoproteína CD5 expresan un repertorio distintivo de receptores

No todos los linfocitos B se apegan exactamente a la vía del desarrollo descrita antes. Un subgrupo de linfocitos B humanos que surgen en una fase temprana del desarrollo embrionario se distinguen de otras células B por la expresión de CD5, una glucoproteína de superficie celular que por lo demás se considera un marcador del linaje de linfocitos T humanos. Los linfocitos B de este subgrupo minoritario se denominan **linfocitos B-1**, porque su desarrollo precede al del subgrupo mayoritario, cuyo desarrollo se analizó en secciones previas y que en ocasiones se llaman **linfocitos B-2** (figura 6-15). Los linfocitos B-1 también se caracterizan por tener poco o nada de IgD en la superficie y un repertorio distintivo de receptores antigénicos. Los linfocitos B-1 también se conocen como **linfocitos B CD5**; aunque sólo comprenden alrededor del 5% de los linfocitos B en los seres humanos y ratones, son el principal tipo de linfocito B en los conejos.

Propiedad	Linfocitos B-1	Linfocitos B-2 ordinarios
Primera vez que se producen	Vida fetal	Después del nacimiento
Regiones N en las uniones VDJ	Pocas	Extensas
Repertorio de regiones V	Restringido	Diverso
Localización principal	Cavidades peritoneal y pleural	Órganos linfoides secundarios
Modo de renovación	Autorrenovación	Salen de la médula ósea
Producción espontánea de inmunoglobulina	Alta	Baja
Isotipos secretados	IgM >> IgG	IgG > IgM
Necesidad de ayuda de linfocitos T	No	Sí
Hipermutación somática	Baja o nula	Alta
Desarrollo de memoria	Escasa o nula	Sí

Figura 6-15 Comparación de las propiedades de los linfocitos B-1 y los linfocitos B-2. Los linfocitos B-1 se desarrollan en el epiplón, que es parte del peritoneo, y en el hígado del feto, y se producen en la médula ósea por un breve lapso en el periodo perinatal. Entonces se establece una reserva de linfocitos B-1 autorrenovables, que no requieren del microambiente de la médula ósea para sobrevivir. La diversidad limitada de los anticuerpos producidos por los linfocitos B-1 y su tendencia a ser poliespecíficos y de baja afinidad sugiere que los linfocitos B-1 producen una respuesta inmunitaria más simple y menos adaptativa que los linfocitos B-2.

Los linfocitos B-1 surgen de una célula troncal que presenta su máxima actividad en el periodo prenatal. Sus reordenamientos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina son dominados por el uso de los segmentos génicos V_H que se encuentran más próximos a los segmentos génicos D en la línea germinal. Dado que TdT no se expresa temprano en el periodo prenatal, los genes de cadena pesada reordenados de los linfocitos B se caracterizan por la falta de nucleótidos N, y sus uniones VJD son menos diversas que las propias de los genes de cadena pesada reordenados de los linfocitos B-2. En consecuencia, los anticuerpos secretados por los linfocitos B-1 tienden a ser de baja afinidad, y cada uno se une a muchos antígenos diferentes, una propiedad conocida como **poli-especificidad**. Los linfocitos B-1 contribuyen a los anticuerpos producidos contra polisacáridos bacterianos comunes y otros antígenos carbohidratos, pero revisten escasa importancia para la producción de anticuerpos contra antígenos proteínicos.

Los linfocitos B-1 que se desarrollan después del nacimiento utilizan un repertorio más diverso de segmentos génicos V y sus genes de inmunoglobulina reordenados tienen abundantes nucleótidos N. Con el tiempo dejan de producirse linfocitos B-1 en la médula ósea, y en el adulto la población de linfocitos B-1 se mantiene por la división de células B-1 existentes en sitios de la circulación periférica. Esta autorrenovación depende de la citocina IL-10. La mayoría de los casos de leucemia linfocítica crónica (LLC) surge de linfocitos B-1, una propensión que puede surgir de su capacidad de autorrenovación. En el resto de este capítulo y en el resto del libro, por linfocitos B se hará referencia a la población de células B-2, salvo que se especifique otra cosa.

Resumen

Los linfocitos B se generan durante toda la vida a partir de células troncales en la médula ósea. Las diferentes etapas en la maduración de los linfocitos B se correlacionan con cambios moleculares que acompañan a los reordenamientos génicos necesarios para producir cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina funcionales. Estos cambios se resumen en la figura 6-16. Muchos reordenamientos son no productivos, y la ineficiencia es compensada en parte por la presencia de dos *locus* de cadena pesada y cuatro *locus* de cadena ligera en cada linfocito B, todos los cuales pueden reordenarse en un intento de obtener una cadena pesada y una ligera funcionales. Los genes de la cadena pesada se reordenan primero, y sólo cuando esto produce una proteína funcional se permite que el linfocito B reordene sus genes de cadena ligera. Después de un reordenamiento exitoso de los genes de cadena pesada, la cadena μ y la cadena ligera sustituta forman el receptor del prelinfocito B, que señaliza a la célula para que detenga el reordenamiento de genes de cadena pesada y proceda al reordenamiento de los de cadena ligera. De modo similar, después de un reordenamiento exitoso de los genes de cadena ligera, el ensamblaje de IgM señaliza a la célula para que detenga este último reordenamiento. Tales mecanismos de realimentación, en los cuales las proteínas producidas regulan la progresión del reordenamiento génico, aseguran que cada linfocito B exprese sólo una cadena pesada y una ligera, y por tanto produzca inmunoglobulina de una sola especificidad antigénica definida. De esta manera, el programa de reordenamiento génico produce la monoespecificidad esencial para la operación eficiente de la selección clonal. La tasa de éxito para obtener un reordenamiento funcional de genes de cadena ligera es mucho más alta que la propia para los genes de cadena pesada porque sólo participan dos segmentos génicos (en comparación con los tres del gen de cadena pesada) y el linfocito B tiene cuatro genes de cadena ligera (dos κ y dos λ) con los cuales trabajar. Los errores en el reordenamiento de los genes de inmunoglobulina dan origen a translocaciones cromosómicas que predisponen a los linfocitos B que las portan a la transformación maligna. Una clase minoritaria de linfocitos B, llamados linfocitos B-1, se desarrollan en una fase muy temprana de la vida embrionaria. Producen anticuerpos que tienden a unirse a polisacáridos bacterianos, pero son poliespecíficos, por lo general de baja afinidad, y principalmente del isotipo IgM. En conjunto, las propiedades de los linfocitos B-1 sugieren que representan un linaje evolutivo más

antiguo y simple de linfocitos B que la mayor parte de la población de estas células.

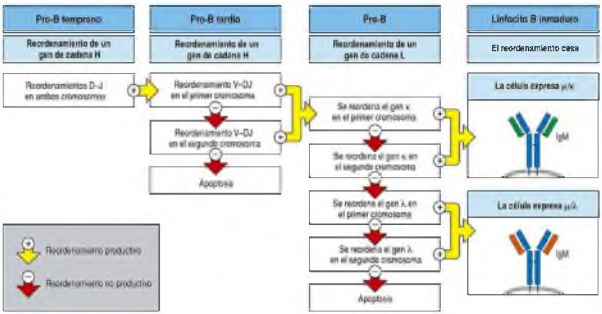


Figura 6-16 Resumen de la secuencia de reordenamientos génicos que llevan a la expresión de inmunoglobulina de superficie celular. Los genes de cadena pesada se reordenan antes que los de cadena ligera. Sólo se permite que los linfocitos B en desarrollo pasen a la siguiente fase cuando ha ocurrido un reordenamiento productivo. Si ocurre un ordenamiento no productivo en un cromosoma de un par homólogo, entonces se intenta el reordenamiento en el segundo cromosoma.

Selección y desarrollo adicional del repertorio de linfocitos B

En la parte anterior de este capítulo se vio que la población de linfocitos B inmaduros adquiere un vasto repertorio de receptores con diferentes especificidades antigénicas. Este repertorio incluye algunas inmunoglobulinas que se unen a componentes normales del cuerpo humano y tienen el potencial de iniciar una respuesta inmunitaria perjudicial. Receptores y células que reaccionan contra los propios tejidos de la persona se describen como **autorreactivos**, y los componentes a los cuales se unen reciben el nombre de **autoantígenos** o **antígenos propios**. Para prevenir tales respuestas, se impide que los linfocitos B inmaduros autorreactivos que encuentran sus autoantígenos avancen de la fase de linfocito B inmaduro a la de linfocito B maduro.

Para un linfocito B inmaduro que no reacciona con un autoantígeno, el empalme alterno del mRNA de transcritos génicos de cadena pesada produce entonces la cadena δ así como la cadena μ. Esto causa la presencia en la superficie del linfocito B tanto de IgD como de IgM (Sección 4.10). En esta etapa los linfocitos B inmaduros viajan a órganos linfáticos secundarios, donde compiten entre sí por entrar en los folículos primarios y completar su maduración. La competencia es reñida, y sólo una minoría de linfocitos B inmaduros se convierten en **linfocitos B maduros** competentes para reaccionar a sus antígenos específicos. En este proceso de maduración, el receptor del linfocito B se hace capaz de generar señales positivas al unirse al antígeno específico. Pero sólo un diminuto porcentaje de la población de linfocitos B maduros encontrará su antígeno correspondiente y realizará su función efectora de producir anticuerpos contra un microorganismo patógeno.

6-11 La población de linfocitos B inmaduros es depurada de células que portan receptores del linfocito B autorreactivos

Los mecanismos de reordenamiento génico y mutación somática descritos en la primera parte de este capítulo producen una población de linfocitos B inmaduros que expresan IgM de superficie. Este repertorio de receptores del linfocito B inmaduro incluye muchos con afinidad por autoantígenos que son componentes del tejido humano sano. La activación de linfocitos B maduros que portan tales receptores por esos antígenos produciría anticuerpos autorreactivos potencialmente peligrosos que podrían alterar las funciones normales de cuerpo y producir enfermedad. Para impedir que esto ocurra, los receptores del linfocito B inmaduro están conectados de modo que generan señales negativas dentro de la célula cuando se unen a antígeno. Estas señales hacen que el linfocito B muera por apoptosis o se desactive. De este modo, la población de linfocitos B inmaduros está sujeta a un proceso de selección negativa que impide la maduración de linfocitos B autorreactivos. Como consecuencia, la población resultante de linfocitos B maduros en un individuo sano no reacciona a antígenos propios y se dice que es **autotolerante**. Hasta 75% de los linfocitos B inmaduros tienen alguna afinidad por antígenos propios, por lo cual una vez que se han eliminado, el repertorio de linfocitos B maduros es sustancialmente distinto al de linfocitos B inmaduros.

Los linfocitos B pasan la mayor parte de su vida en sangre, linfa, órganos linfáticos secundarios y médula ósea. En estos tejidos, los receptores del linfocito B pueden interactuar con moléculas expuestas en las superficies celulares y en el tejido conjuntivo, y con componentes solubles del plasma sanguíneo. Debido a su accesibilidad, estos antígenos propios son los que tienen mayor probabilidad de provocar la respuesta autoinmunitaria de linfocitos B. Los antígenos multivalentes (véase la figura 4-9, p. 86) son los más eficaces para unir entre sí receptores de linfocito B y activar células B, y muchos de los abundantes proteoglucanos, glucoproteínas y glucolípidos presentes en las células humanas pueden actuar como autoantígenos multivalentes.

Para prevenir el surgimiento de linfocitos B maduros específicos para estos autoantígenos multivalentes comunes, la población de linfocitos B inmaduros es sujeta a un proceso de selección que identifica tales

linfocitos B e impide que maduren. Esta selección comienza en la médula ósea, donde los linfocitos B inmaduros son expuestos a la amplia variedad de antígenos propios expresados por células del estroma, células hematopoyéticas y macromoléculas que circulan en el plasma sanguíneo. Sólo se permite que los linfocitos B inmaduros que portan receptores que no interactúan con ninguno de estos autoantígenos salgan de la médula ósea y continúen su maduración en la circulación periférica (figura 6-17). La maduración implica al principio el empalme alterno del mRNA de la cadena pesada, de modo que la célula produce IgD además de IgM (véase la sección 4-10).

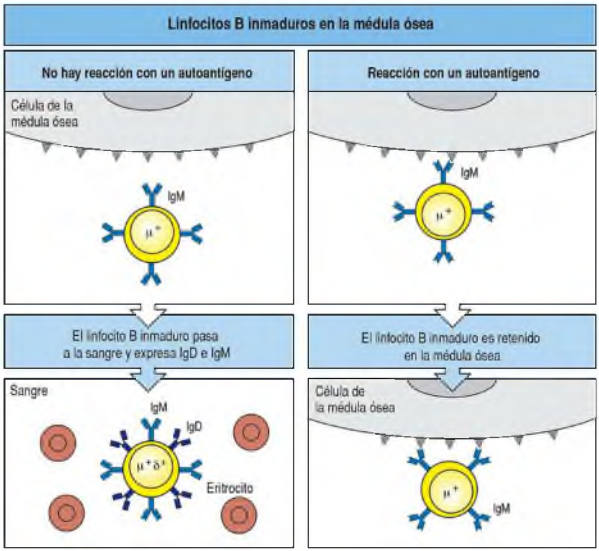


Figura 6-17 Los linfocitos B inmaduros con especificidad para autoantígenos multivalentes se retienen en la médula ósea. Los linfocitos B inmaduros que no son específicos para un autoantígeno en la médula ósea maduran más para expresar IgM e IgD y salen (recuadros de la izquierda). Los linfocitos B inmaduros específicos para un autoantígeno en la superficie de células

de la médula ósea se retienen aquí (recuadros de la derecha).

En contraste, los linfocitos B inmaduros con receptores que se unen a un autoantígeno multivalente reciben una señal que les indica detener su desarrollo. Son retenidos en la médula ósea y se les da la oportunidad de perder su autorreactividad contra antígeno propio modificando su receptor del linfocito B.

6-12 Los receptores antigénicos de los linfocitos inmaduros autorreactivos pueden modificarse por edición del receptor

Si la IgM de superficie celular de un linfocito B inmaduro se une a un autoantígeno multivalente en la médula ósea, esto envía al linfocito B una señal para que reduzca la cantidad de IgM en su superficie y mantenga la expresión de las proteínas RAG, lo cual permite al linfocito B continuar reordenando sus *locus* de cadena ligera. Este ulterior reordenamiento lleva a la escisión del reordenamiento existente, y de este modo deja de producirse la cadena ligera original. La continuación del reordenamiento también puede producir una nueva cadena ligera funcional que se ensambla con la vieja cadena pesada para producir un nuevo receptor del linfocito B. Si este nuevo receptor no reacciona con un autoantígeno, entonces el linfocito B puede continuar su desarrollo hasta linfocito B maduro.

Si se retiene la autorreactividad, entonces se ensayan más reordenamientos de los genes de cadena ligera. Este proceso de valorar la compatibilidad de receptores producidos a partir de reordenamientos génicos sucesivos se denomina **edición del receptor** (figura 6-18). La multiplicidad de segmentos V y J en los genes de cadena ligera κ y λ proporciona considerable capacidad de edición de receptor. De manera inevitable, algunos linfocitos B agotan todas las posibilidades de reordenamiento de los genes de cadena ligera sin producir un solo receptor que no sea autorreactivo. Estas células reciben una señal para morir por apoptosis en la médula ósea y son fagocitadas por macrófagos. La muerte selectiva de linfocitos en desarrollo, y la consecuente eliminación de sus especificidades de receptor autorreactivo del repertorio de linfocitos B, se denomina **deleción clonal**. Unos 55 000 millones de linfocitos B mueren cada día en la médula ósea porque no producen una inmunoglobulina funcional o porque son culpables de reaccionar con ellos mismos.

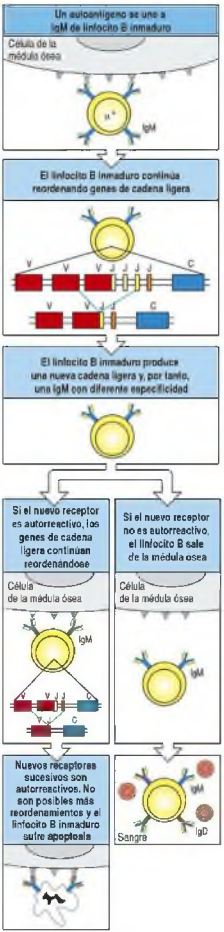

Un autoantígeno se une a IgM de linfocito B inmaduro
Célula de la médula ósea
IgM
El linfocito B inmaduro continúa reordenando genes de cadena ligera
V
J
C
El linfocito B inmaduro produce una nueva cadena ligera y, por tanto, una IgM con diferente especificidad
Si el nuevo receptor es autorreactivo, los genes de cadena ligera continúan reordenándose
Célula de la médula ósea
IgM
Si el nuevo receptor no es autorreactivo, el linfocito B sale de la médula ósea
Célula de la médula ósea
IgM
Nuevos receptores sucesivos son autorreactivos. No son posibles más reordenamientos y el linfocito B inmaduro sufre apoptosis
IgM
IgD
Sangre

Figura 6-18 Al cambiar sus especificidades antigénicas, la edición del receptor rescata muchos linfocitos B autorreactivos. La unión a un autoantígeno en la médula ósea hace que el linfocito B inmaduro continúe reordenando su *locus* de cadena ligera. Esto elimina el reordenamiento autorreactivo existente y también puede producir un nuevo reordenamiento de cadena ligera productor de inmunoglobulina que no sea específica para autoantígeno. Ocurren reordenamientos sucesivos hasta que ocurre un nuevo reordenamiento no autorreactivo, y el linfocito B continúa su desarrollo (recuadros de la derecha), o no son posibles más reordenamientos y el linfocito B muere (recuadros de la izquierda).

Al permitir que los linfocitos B inmaduros intercambien una cadena ligera autorreactiva por una no autorreactiva, la edición de receptor aumenta la eficiencia global del desarrollo de los linfocitos B y la probabilidad de que reordenamientos exitosos de genes de cadena pesada no se pierdan del repertorio de linfocitos B maduros. Numerosos linfocitos B son rescatados por edición de receptor, la cual constituye el mecanismo dominante para el establecimiento de la autotolerancia de la población de linfocitos B en desarrollo.

6-13 Los linfocitos B inmaduros específicos para autoantígenos monovalentes se hacen no reactivos a antígeno

En contraste con los autoantígenos multivalentes, muchos otros autoantígenos comunes son proteínas solubles que sólo portan una copia de un epítopo. Los linfocitos B autorreactivos que se unen a autoantígenos monovalentes no reciben la señal para continuar el reordenamiento de genes de cadena ligera o morir por apoptosis. En cambio, se desactivan y se hacen no reactivos a su antígeno específico. Este estado de detención del desarrollo se denomina **anergia** (figura 6-19). Las células anérgicas producen tanto IgD como IgM, pero a diferencia de lo que ocurre en los linfocitos B maduros, se impide que la IgM ensamble un receptor de linfocito B funcional y en gran medida se retiene dentro de la célula. Aunque en la superficie celular hay cantidades normales de IgD, no activan al linfocito B al unirse a antígeno. Se permite que los linfocitos B anérgicos ingresen en la circulación periférica, pero su lapso de vida de uno a cinco días es breve en comparación con la vida media aproximada de 40 días de los linfocitos B maduros (el lapso de vida celular a menudo se expresa como la **vida media**, que es el periodo durante el cual una población de células se reduce a la mitad de su tamaño original).

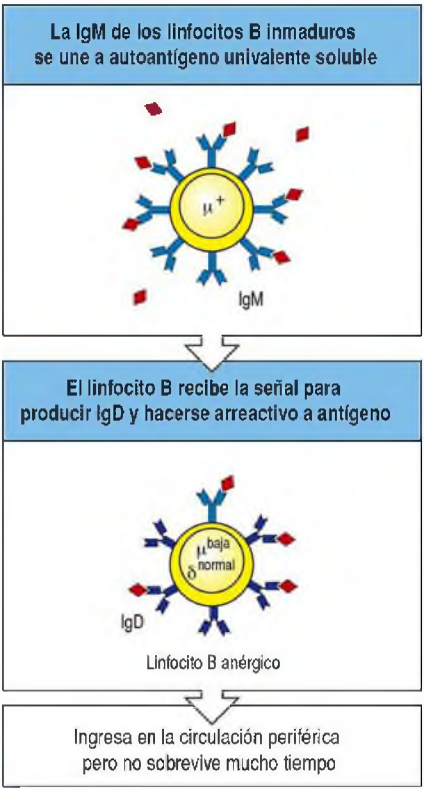


Figura 6-19 Los linfocitos B inmaduros específicos para autoantígenos monovalentes entran en un estado de anergia.

Por tanto, los linfocitos B reactivos a autoantígenos en la médula ósea

experimentan uno de tres destinos. Sobreviven por edición de receptor –que elimina su autorreactividad–, mueren por apoptosis o se tornan anérgicos. Estos tres mecanismos aseguran que los linfocitos B que salen de la médula ósea sean tolerantes a todos los antígenos propios presentes en la médula ósea, muchos de los cuales también están presentes en otros tejidos. Este tipo de tolerancia inmunitaria se denomina **tolerancia central** porque se desarrolla en un órgano linfático primario, la médula ósea en el caso de los linfocitos B.

No todos los autoantígenos se encuentran en la médula ósea. La mayoría de los órganos y tejidos del cuerpo expresan proteínas de superficie celular, proteínas secretoras y otros antígenos específicos de tejido que son accesibles a los linfocitos B circulantes. Un linfocito B inmaduro tolerante a autoantígenos de la médula ósea pero reactivo a un antígeno propio en la sangre encontrará sus antígenos poco después de salir de la médula ósea. La edición de receptor no es una opción para estas células, porque en esta fase la maquinaria para reordenar sus genes de inmunoglobulina ya se ha detenido de modo permanente. En cambio, los linfocitos B autorreactivos fuera de la médula ósea mueren por apoptosis o se tornan anérgicos cuando encuentran su autoantígeno. La tolerancia inducida a antígenos fuera de la médula ósea se denomina **tolerancia periférica**, y elimina linfocitos B circulantes que reaccionan contra los autoantígenos de tejidos distintos de la médula ósea.

La tolerancia central y la periférica no eliminan linfocitos B que son reactivos a autoantígenos presentes en lugares inaccesibles a los linfocitos B, como el interior de las células, o que existen en cantidades insuficientes para inducir al linfocito B a experimentar apoptosis o hacerse anérgicos. En situaciones de estrés, enfermedad o traumatismo, los autoantígenos a los cuales la población de linfocitos B no se ha hecho tolerante pueden hacerse accesibles y provocar una respuesta autoinmunitaria. Un ejemplo es el DNA; los anticuerpos contra él se asocian con la enfermedad autoinmunitaria denominada lupus eritematoso sistémico.

6-14 La maduración y supervivencia de los linfocitos B requiere de acceso a los folículos linfáticos

Después de que los linfocitos B en desarrollo salen de la médula ósea, comienzan a recircular entre la sangre, los tejidos linfáticos secundarios y la linfa (véase la figura 1-20, p. 21). En esta fase del desarrollo los linfocitos B aún no están del todo maduros; expresan altos valores de IgM de superficie y bajos de IgD de superficie, mientras que los linfocitos B maduros tienen baja IgM y alta IgD de superficie. La fase final en la maduración de los linfocitos B ocurre cuando los linfocitos B inmaduros entran en un tejido linfático secundario. Dado que ganglios linfáticos, bazo, placas de Peyer y otros órganos linfáticos secundarios tienen microanatomía y función similares, aquí se analizará la maduración de los linfocitos B cuando circulan a través de un ganglio linfático (figura 6-20). Los linfocitos B ingresan en los ganglios linfáticos desde la sangre a través de las paredes de vénulas con endotelio alto; las células del estroma en la corteza del ganglio secretan una quimiocina llamada **CCL21**, para la cual los linfocitos B expresan un receptor, llamado **CCR7**. El mecanismo que subyace a este direccionamiento de los linfocitos B vírgenes hacia tejidos linfáticos secundarios es en esencia el mismo que utilizan los neutrófilos para entrar en tejidos infectados (véase la sección 3-8) pero usa diferentes moléculas de adhesión y quimiocinas. Las células dendríticas presentes dentro del ganglio linfático también secretan CCL21 y otra quimiocina, **CCL19**, a la cual reaccionan los linfocitos B. El gradiente de quimiocinas atrae linfocitos B presentes en la sangre hacia las vénulas con endotelio alto; esos linfocitos entran en el ganglio linfático apretujándose entre las células con endotelio alto (figura 6-21).

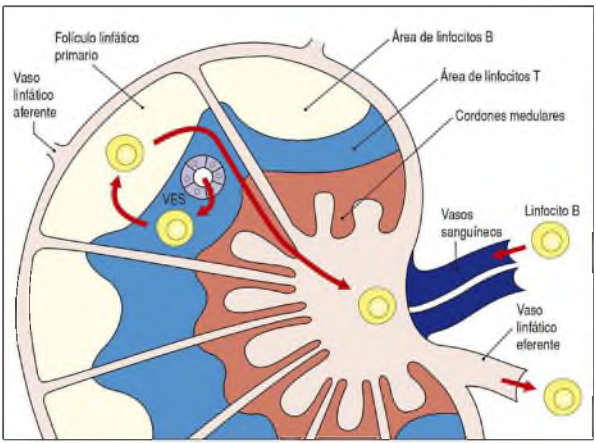


Figura 6-20 Vía general de circulación de los linfocitos B por un tejido linfático. Los linfocitos B que circulan en la sangre entran en la corteza de un ganglio linfático por una vénula con endotelio superior (HEV). De aquí pasan a un folículo linfático primario. Si no encuentran su antígeno específico, salen del folículo y del ganglio linfático con la linfa eferente. La vía de circulación es la misma para los linfocitos B inmaduros y maduros, los cuales compiten entre sí por ingresar en los folículos primarios.

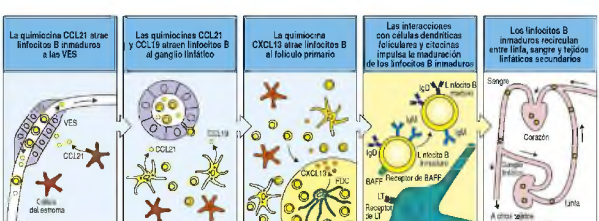


Figura 6-21 Los linfocitos B inmaduros deben pasar por un folículo primario en un tejido linfático secundario para convertirse en linfocitos B maduros. Los linfocitos B inmaduros entran en el tejido linfático secundario a través de las paredes de las VES, atraídos por las quimiocinas CCL21 y CCL19, y compiten con otros linfocitos B inmaduros y maduros para entrar

en un folículo primario (PF). Las células dendríticas foliculares (FDC, en turquesa) secretan la quimiocina CXCL13, que atrae linfocitos B al interior del folículo. Aquellos linfocitos B inmaduros que entran en un folículo interactúan con proteínas situadas en la superficie de las células FDC las cuales señalizan su conversión final a linfocitos B maduros. Si no encuentran su antígeno específico en el folículo, los linfocitos B maduros salen del ganglio linfático y continúan recirculando por los tejidos linfáticos secundarios vía linfa y sangre. Los linfocitos B inmaduros que no logran entrar en un folículo también continúan recirculando pero mueren pronto.

Una vez dentro del ganglio linfático, los linfocitos B son guiados adicionalmente por quimiocinas para congregarse en estructuras organizadas que se denominan **folículos linfáticos primarios**. Estas áreas constan de linfocitos B inmersos en una red de células del estroma especializadas que reciben el nombre de **células dendríticas foliculares (FDC)**. A pesar de su nombre, que se debe a las largas prolongaciones celulares con que tocan a los linfocitos B y entre sí, las FDC no son de origen hematopoyético y carecen de relación con las células dendríticas mieloides, que presentan antígenos a los linfocitos T, y con las células dendríticas plasmocitoides, que sintetizan interferones tipo I. Las FDC atraen linfocitos B al interior del folículo al secretar la quimiocina **CXCL13** (figura 6-21). La interacción entre linfocitos B y FDC es benéfica para ambos, al generar señales que permiten a los linfocitos B madurar y sobrevivir al tiempo que preservan la integridad de la red de FDC. Esto último es mediado por una proteína de superficie de los linfocitos B llamada linfotoxina (LT), que se relaciona estructuralmente con la citocina inflamatoria llamada factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y se une a un receptor en las FDC. Otro miembro de la familia del TNF llamado **BAFF** (factor activador de linfocitos B de la familia de TNF) también promueve la supervivencia de los linfocitos B. El BAFF es producido por varios tipos celulares de órganos linfáticos secundarios y se une al receptor de BAFF expresado por los linfocitos B.

En ausencia de su antígeno específico, el linfocito B se desprende de la FDC y sale del ganglio linfático con la linfa eferente para continuar su circulación (figura 6-21). Ahora es un linfocito B maduro, y si encuentra su antígeno específico reacciona proliferando y experimentando diferenciación a células plasmáticas productores de anticuerpo, en vez de tornarse anérgico o experimentar apoptosis. Los linfocitos B maduros que aún no encuentran su antígeno se denominan **linfocitos B vírgenes**. La supervivencia de los linfocitos B vírgenes maduros circulantes depende de su paso con regularidad por los folículos primarios de los tejidos linfáticos

secundarios.

En el lapso de una vida la producción de linfocitos B es enorme. En la médula ósea de un adulto joven sano, cada día alrededor de 2 500 millones (2.5 x 109) de células se destinan al programa de desarrollo de linfocitos B. A partir de la descendencia de estas progenitoras, unos 30 000 millones de linfocitos B salen de la médula ósea a la circulación. Estos linfocitos B inmaduros deben competir con la población existente de linfocitos B circulantes maduros por el acceso a un número limitado de sitios foliculares; aquellos linfocitos B que no logran el acceso a un folículo de manera regular mueren. Esta competencia da alguna ventaja a los linfocitos B maduros, y es tan intensa que la mayoría de los linfocitos B inmaduros no logran entrar a un folículo y mueren por apoptosis después de sólo unos días en la circulación periférica. Los linfocitos B inmaduros que entran en folículos primarios y se convierten en linfocitos B maduros sobreviven alrededor de 50 días, a menos que se activen por el encuentro con su antígeno específico.

Para llegar a los folículos linfáticos primarios, los linfocitos B que ingresan con la sangre deben pasar por zonas donde los linfocitos T se congregan. Aunque los linfocitos B anérgicos pueden entrar en los ganglios linfáticos, no llegan a un folículo primario y en cambio se concentran en los límites entre el folículo y la zona de linfocitos T. Esta exclusión respecto del folículo significa que no reciben las señales de supervivencia necesarias y mueren por apoptosis.

6-15 El encuentro con antígeno lleva a la diferenciación de los linfocitos B activados y linfocitos B de memoria

Los tejidos linfáticos secundarios constituyen los sitios en que los linfocitos T vírgenes maduros encuentran un antígeno específico. Cuando eso ocurre, los linfocitos B específicos de antígeno se detienen en las áreas de linfocitos T y son activados por linfocitos T cooperadores CD4 específicos de antígeno, como se analizó en el capítulo 1. Estos linfocitos T generan señales que activan los linfocitos B para proliferar y diferenciarse más. En ganglios linfáticos y bazo, algunos de los linfocitos B activados proliferan y se diferencian de inmediato en células plasmáticas, que secretan anticuerpo IgM. La secreción de anticuerpo ocurre por un cambio en el procesamiento del mRNA de cadena pesada, que ocasiona la síntesis de la forma secretora de inmunoglobulina en lugar de la forma unida a membrana (véase la sección 4-13).

Las células plasmáticas están dedicadas a la síntesis continua y la secreción de anticuerpo; los organelos celulares implicados en la síntesis y secreción de proteínas se desarrollan en alto grado, y 10 a 20% de la proteína celular total que se produce es anticuerpo. Como parte de este programa de diferenciación terminal, las células plasmáticas dejan de dividirse y ya no expresan inmunoglobulinas de superficie celular y moléculas MHC clase II. De esta forma, las células plasmáticas dejan de ser reactivas al antígeno y a la interacción con linfocitos T.

Otros linfocitos B activados migran a un folículo primario cercano, que cambia su morfología para convertirse en un **folículo linfoide secundario** que contiene un **centro germinal** (figura 6-22). Aquí, los linfocitos B activados se convierten en linfoblastos en proliferación grandes llamados **centroblastos**; éstos maduran a linfocitos B de división más lenta llamados **centrocitos**, que han experimentado cambio de isotipo e hipermutación somática. Aquellos linfocitos B que producen inmunoglobulinas de superficie con la máxima afinidad por el antígeno se seleccionan por el proceso de maduración de afinidad (véase la sección 4-14), que ocurre en centros germinales. Unas pocas semanas después de que se forma un centro germinal, la intensa actividad celular, llamada reacción del centro germinal, cesa y el centro germinal se encoge.

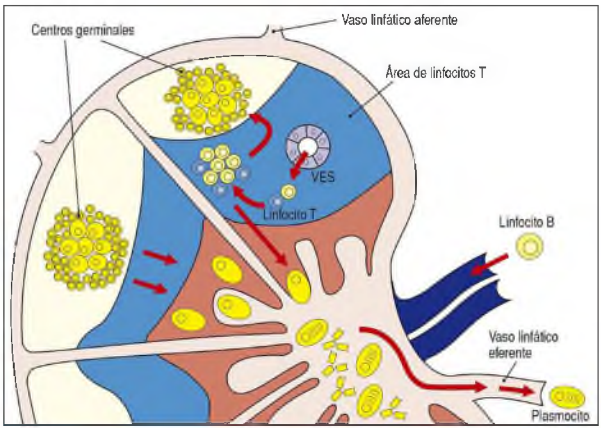


Figura 6-22 Los linfocitos B maduros encuentran antígeno en tejidos linfáticos secundarios. Se ilustra un ganglio linfático. Un linfocito B virgen maduro que entra en el ganglio linfático a través de una VES y circula por el ganglio encuentra antígeno en el interior de la corteza. El antígeno viaja con la linfa que proviene de un tejido infectado. El linfocito B es activado por linfocitos T cooperadores CD4 (en azul) en el borde entre el folículo y las áreas de linfocitos T, para formar un foco primario de células en división. De aquí, algunos linfocitos B migran directamente a los cordones medulares y se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpo. Otros linfocitos B migran al interior de un folículo primario para formar un centro germinal. Los linfocitos B continúan dividiéndose y diferenciándose dentro del centro germinal. Los linfocitos B activados migran desde el centro germinal hasta la médula del ganglio linfático o a la médula ósea para completar la diferenciación en células plasmáticas.

Las células que sobreviven al proceso selectivo de maduración de afinidad experimentan proliferación como linfoblastos, y la mayoría migran del centro germinal a otros sitios en el tejido linfático secundario o la médula ósea, donde completan su diferenciación en células plasmáticas secretoras de anticuerpos de alta afinidad que han experimentado cambio de isotipo. Cuando la respuesta inmunitaria primaria cede, los linfocitos B del centro germinal también se convierten en **linfocitos B de memoria** en reposo, los cuales poseen receptores antigénicos de alta afinidad que han sufrido cambio de isotipo. La producción de linfocitos de memoria después de un encuentro exitoso con antígeno establece especificidades antigénicas de

probada utilidad de manera permanente en el repertorio de linfocitos B.

Los linfocitos B de memoria persisten toda la vida de la persona, y en su recirculación por el cuerpo sólo requieren de estimulación intermitente en el ambiente folicular. Se activan con mayor facilidad al reconocer a un antígeno que los linfocitos B vírgenes. Su rápida activación y diferenciación en células plasmáticas en un encuentro con antígeno hace posible que una respuesta secundaria de anticuerpos contra antígeno se desarrolle de manera más rápida e intensa que la respuesta inmunitaria primaria. También explica porqué IgG y anticuerpos de isotipo distinto de IgM predominan en las respuestas secundarias.

Cuando los linfocitos B inician el proceso de diferenciarse en células plasmáticas, migran a sitios específicos de los tejidos linfáticos; en los ganglios linfáticos, a los cordones medulares, y en el bazo a la pulpa roja. En los tejidos linfáticos relacionados con el intestino, las futuras células plasmáticas migran a la lámina propria, que se encuentra abajo del epitelio intestinal. También migran de ganglios linfáticos y bazo a la médula ósea, que se convierte en el principal sitio de producción de anticuerpos. Así, en cierto sentido, la vida de un linfocito B comienza y termina en la médula ósea.

6-16 Los diferentes tipos de tumores de linfocitos B reflejan las diferentes etapas del desarrollo de éstos

El estudio de los tumores de linfocitos B ha brindado información fundamental acerca del desarrollo de los linfocitos B y el control del desarrollo celular en general. Dichos tumores se originan en los linajes B-1 y B-2 y en linfocitos B que se encuentran en distintas etapas de maduración y diferenciación. El principio general de que un tumor representa el crecimiento descontrolado de una sola célula transformada se ilustra en los tumores derivados de células del linaje B. En un tumor de linfocitos B, cada célula tiene un reordenamiento idéntico de los genes de inmunoglobulina, lo cual es prueba de que provienen de la misma célula. Aunque las células de un tumor de linfocitos B individual son homogéneas, los tumores de linfocitos B de distintos pacientes tienen distintos reordenamientos, lo cual refleja la multiplicidad de reordenamientos presentes en los linfocitos B normales de una persona sana.

Los tumores retienen características del tipo celular del cual surgieron, en especial cuando el tumor es diferenciado y de crecimiento lento. Este principio es ilustrado con excepcional claridad por los tumores de linfocitos B. Se han descrito tumores humanos correspondientes a todas las fases del desarrollo del linfocito B, desde la célula progenitora más inmadura hasta la altamente diferenciada célula plasmática (figura 6-23). Entre las características retenidas por los tumores está su localización en sitios definidos en los tejidos linfáticos. Los tumores derivados de linfocitos B vírgenes maduros crecen en los folículos de los ganglios linfáticos y forman **linfomas de células de centros germinales**, mientras que los tumores de células plasmáticas, llamados **mielomas**, se propagan en la médula ósea.

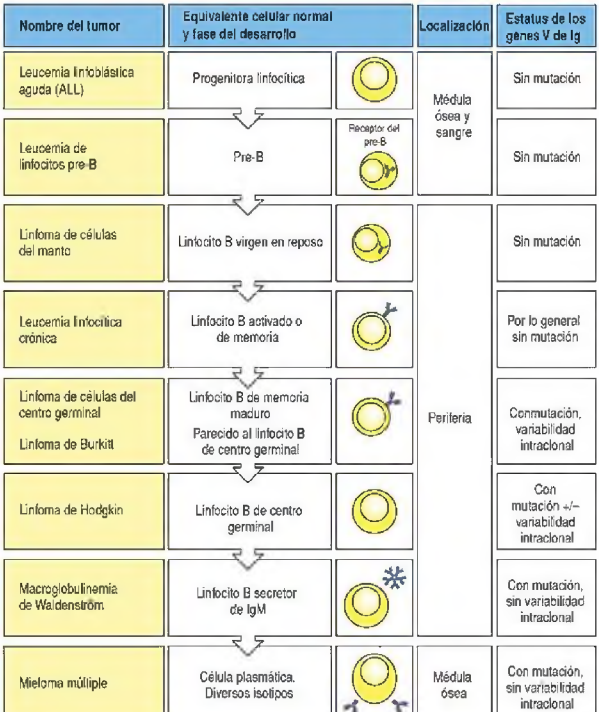


Figura 6-23 Los diferentes tumores de linfocitos B reflejan la heterogeneidad de estados de desarrollo y diferenciación en la población de linfocitos B normales. Cada tipo de tumor corresponde a un estado normal de desarrollo o diferenciación de los linfocitos B. Las células tumorales tienen propiedades similares a su equivalente celular normal, migran a los mismos sitios en los tejidos linfáticos, y tienen patrones similares de expresión de glucoproteínas de superficie celular.

Aunque la **enfermedad de Hodgkin** fue uno de los primeros tumores en

tratarse con éxito mediante radioterapia, su origen en los linfocitos B de centro germinal se descubrió hace poco. Como resultado de una mutación somática, las células tumorales carecen de receptor antigénico. A menudo tienen una extraña morfología dendrítica y se conocen como células de Reed-Sternberg. La enfermedad se presenta clínicamente de diversas formas. En algunos pacientes es dominada por la proliferación de linfocitos T no cancerosos estimulados por células tumorales, mientras que en otros hay tanto células de Reed-Sternberg como linfocitos B malignos de aspecto más normal que presentan idénticos reordenamientos de genes de inmunoglobulina.

Los tumores de linfocitos B han sido invaluables en el estudio del sistema inmunitario. Son únicos por proporcionar células que en gran medida representan lo que ocurre en condiciones normales, pero pueden obtenerse en grandes cantidades, lo cual es inusual. Las primeras secuencias de cadenas pesadas y ligeras se obtuvieron de pacientes con tumores de células plasmáticas, cuyos líquidos corporales están dominados por una sola especie de anticuerpo.

Resumen

El desarrollo de los linfocitos B es inherentemente dispendioso porque la mayoría muere sin haber contribuido a una sola reacción inmunitaria. En la primera parte de este capítulo se describió cómo sólo alrededor de la mitad de los linfocitos B en desarrollo logran producir inmunoglobulinas y alcanzar la fase de linfocito B inmaduro portador de IgM en su superficie. En esta segunda parte se vio que las inmunoglobulinas producidas por la mayoría de los linfocitos B inmaduros son autorreactivas, y en vez de ser benéficas para la salud y la supervivencia humana son una causa potencial de enfermedad autoinmunitaria. En la médula ósea, la edición de receptor permite a muchos de los linfocitos B autorreactivos específicos para autoantígenos multivalentes cambiar sus cadenas ligeras y así modificar sus inmunoglobulinas para que ya no reaccionen con autoantígenos; las que no son capaces de producir una cadena ligera adecuada se eliminan por apoptosis. Los linfocitos B autorreactivos específicos para autoantígenos univalentes se tornan anérgicos, un estado en el cual se pierde su capacidad de señalización y mueren por abandono. Cuando los linfocitos B inmaduros pasan de la médula ósea a otros tejidos encuentran

más autoantígenos no presentes en la médula ósea. Los linfocitos B específicos para esos autoantígenos mueren con rapidez por apoptosis o poco a poco por anergia, pero no pueden ser salvados por edición de receptor. Los linfocitos B sobrevivientes, que ahora expresan un poco de IgD de superficie y mucha IgM, permanecen inmaduros, y para completar su maduración deben ingresar en un folículo linfático primario e interactuar con células dendríticas foliculares. La competencia entre linfocitos B por el acceso a los folículos es tal, que sólo alrededor de 20% de los linfocitos B inmaduros llegan a la madurez y sobreviven más de unos pocos días.

Los linfocitos B maduros, que ahora tienen un alto nivel de IgD y bajo de IgM en sus superficies, viajan entre los tejidos linfáticos secundarios en busca de infección y antígenos derivados de patógeno que se unan a sus receptores. Si en un periodo de 50 a 100 días no encuentran un antígeno específico, los linfocitos B mueren. Sólo si un linfocito B encuentra antígeno específico su clona se expandirá y se mantendrá por el resto de la vida de una persona. No pasa mucho tiempo después de que la clona se ha expandido para que los linfocitos individuales que la componen comiencen a diferenciarse y divergir. Algunos se convierten en células plasmáticas, que atienden a la necesidad inmediata de anticuerpo específico de antígeno, mientras que otros se convierten en células de memoria que confieren inmunidad a largo plazo para el futuro. Más allá de estos cambios, los linfocitos B de la clona experimentan hipermutación somática (Sección 4.14). La mayoría de los linfocitos B realizaron hipermutación son abandonados, y sólo los pocos que producen anticuerpos de máxima afinidad se seleccionan para sobrevivir y generar la respuesta de linfocitos B al patógeno.

Resumen del capítulo 6

Los linfocitos B son células especializadas en reconocer antígenos extraños por medio de inmunoglobulinas de superficie celular y entonces diferenciarse en células plasmáticas que secretan anticuerpos de la misma especificidad antigénica. Cada linfocito B expresa inmunoglobulina de una sola especificidad antigénica, pero como población los linfocitos B expresan un repertorio diverso de inmunoglobulinas. Esto permite que la respuesta de linfocitos B a cualquier antígeno sea específica. La diversidad

de inmunoglobulinas es resultado del reordenamiento y el modo de expresión inusual de los genes de inmunoglobulina. En las células troncales de linfocitos B, los genes de inmunoglobulina se encuentran en la forma de arreglos de diferentes segmentos génicos que pueden reordenarse en muchas combinaciones distintas. El reordenamiento génico ocurre en la médula ósea y es independiente del encuentro de un linfocito B con antígeno específico. Los reordenamientos génicos necesarios para la expresión de una inmunoglobulina de superficie funcional sigue un programa; los pasos sucesivos definen las fases independientes de antígeno del desarrollo de los linfocitos B, como se muestra en la figura 6-24. La tasa de éxito de los reordenamientos individuales dista de ser óptima, pero el uso de una serie escalonada de reacciones permite probar la calidad de los productos en puntos de verificación críticos después del reordenamiento de los genes de cadena pesada y ligera. La falla en cualquier paso lleva a la suspensión de las señales positivas y la muerte del linfocito B por apoptosis. El reordenamiento génico es controlado de tal modo que en cada célula sólo se produce un gen de cadena pesada funcional y un gen de cadena ligera funcional. Así, los linfocitos B individuales producen inmunoglobulina de una sola especificidad antigénica. Por un breve lapso después del reordenamiento exitoso de los genes de inmunoglobulina, cualquier interacción con antígeno específico causa la eliminación o desactivación del linfocito B maduro, lo cual hace a la población de linfocitos B maduros tolerante a los componentes normales del cuerpo.

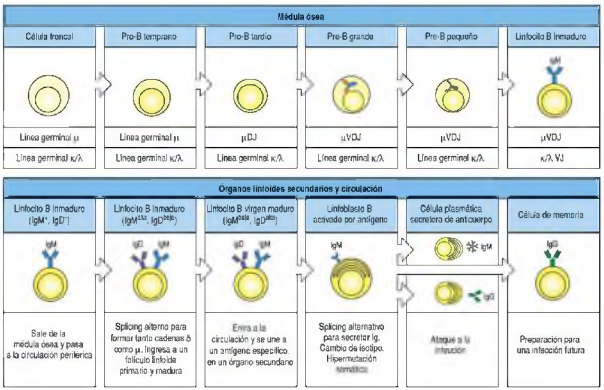


Figura 6-24 Resumen de las principales fases del desarrollo del linfocito B. En los recuadros superiores se resumen las primeras etapas del desarrollo en la médula ósea. Abajo de cada recuadro se indica el estado de los genes de cadena pesada (μ) y cadena ligera (κ/λ). En los recuadros inferiores se resume el desarrollo de los linfocitos B después de que salen de la médula ósea, entran en órganos linfáticos secundarios y son activados por antígeno específico derivado de patógeno. El diagrama se refiere sólo al desarrollo de linfocitos B-2.

Cada día la médula ósea lanza a la circulación periférica miles de millones de nuevos linfocitos B vírgenes maduros. Sin embargo, en los tejidos linfáticos secundarios hay espacio limitado para ellos, y a menos que los linfocitos B vírgenes encuentren un antígeno específico, es probable que mueran en semanas. Por tanto, el repertorio de linfocitos B nunca es estático, y las especificidades recién generadas continuamente se prueban contra los antígenos de microorganismos causales de infección. La unión de antígeno a la inmunoglobulina de superficie celular de un linfocito B en un órgano linfático secundario inicia un programa dependiente de antígeno de proliferación y desarrollo celulares y ulterior diferenciación terminal, como se muestra en la figura 6-24. Después de encontrarse con antígeno en órganos linfáticos secundarios, los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas secretoras de IgM o experimentan hipermutación somática, cambio de isotipo y maduración de afinidad en centros germinales antes de diferenciarse en células plasmáticas o linfocitos B de memoria longevos.

El producto final del desarrollo de los linfocitos B es la célula plasmática, en la cual ya no se expresa inmunoglobulina de superficie y todos los recursos celulares se dedican a la síntesis y secreción de anticuerpo.

Preguntas

6-1 Empareje la etapa del desarrollo de linfocito B en la columna A con el reacomodo o estado de expresión de los genes de inmunoglobulina en la columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Linfocito B inmaduro	1. Reacomodo V-J
b. Prelinfocito B pequeño	2. Configuración de línea germinal de genes de cadena pesada y ligera
c. Prelinfocito B grande	3. Reacomodo V-DJ
d. Célula troncal	4. Cadena pesada μ más cadenas ligeras λ o κ en la superficie celular
e. Prolinfocito B temprano	5. Reacomodo de VDJ pero gen de cadena ligera en configuración de línea germinal
f. Prolinfocito B tardío	6. Reacomodo de D-J

6-2 Todos los siguientes fenómenos ocurren después de que los linfocitos B dejan la médula ósea, excepto
a. Tolerancia periférica
b. Edición de receptor
c. Diferenciación en células plasmáticas
d. Formación de linfomas de células de centros foliculares
e. Producción de linfocitos B de memoria
f. Recirculación entre la linfa, sangre y tejidos linfoides secundarios

6-3 Las células del estroma producen _____. que es un factor de crecimiento de desarrollo de linfocito B secretado que influye sobre la proyección de linfocitos B de la etapa de prolinfocito B tardío a la de prelinfocito B.

a. Factor de célula troncal
b. Kit
c. IL-7
d. VLA-4
e. VCAM-1

6-4 ¿Cuál de los siguientes sucesos no se relaciona con el establecimiento de exclusión alélica del *locus* de cadena pesada inmunoglobulina?
a. Transcripción activa de RAG1 y RAG2
b. Degradación de proteínas RAG
c. Expresión de sólo un *locus* de cadena pesada reacomodado de forma productiva
d. Remodelación de la estructura de cromatina del *locus* de cadena pesada de modo que resista al reacomodo génico
e. Formación de un receptor de prelinfocito B funcional

6-5 Múltiples reacomodos génicos sucesivos en el *locus* de cadena pesada de inmunoglobulina
a. Aumentan la probabilidad de que se forme una cadena pesada funcional
b. Siempre siguen un reacomodo génico sucesivo del *locus* de cadena ligera de inmunoglobulina
c. Ocurren después de completar el segundo punto de verificación en prelinfocitos B pequeños
d. No son posibles debido a que se eliminan segmentos D después de la unión entre D a J y V a DJ
e. Pueden resultar de la producción de linfocitos B que expresan dos tipos diferentes de cadena pesada

6-6 Los linfocitos B en desarrollo que no logran hacer reacomodos productivos de cadena pesada D a J en ambos cromosomas homólogos
a. Mueren por apoptosis en la médula ósea
b. Reacomodarán *locus* de cadena pesada múltiples veces hasta que se logre un reacomodo productivo
c. Pasan por proliferación clonal
d. Aumentan la expresión de factores de transcripción E2A y EBF
e. No consiguen reacomodar V a DJ

6-7 Todos los siguientes enunciados relacionados con el reacomodo del gen de inmunoglobulina son verdaderos, excepto

a. Los linfocitos no B retienen su cromatina que contiene el *locus* de inmunoglobulina en una configuración "cerrada"
b. Los linfocitos T nunca transcriben genes de inmunoglobulina
c. Sólo hay un promotor en el *locus* de la cadena pesada que es 5' de los segmentos V
d. Pax-5, un factor de transcripción, interactúa con las secuencias potenciadoras ubicadas en 3' de los genes de la región C de la cadena pesada
e. La transcripción del *locus* de inmunoglobulina precede al reacomodo génico

6-8 Todas las siguientes son propiedades de los linfocitos B-1 excepto

a. Muestran poliespecificidad
b. Surgen durante el desarrollo fetal
c. Expresan CD5 en su superficie celular
d. Suelen relacionarse con la causa de la leucemia linfocítica crónica (LLC)
e. Tienen diversidad extensa de nucleótido N en las uniones VDJ

6-9 ¿Cuál de los siguientes enunciados relacionados con la secreción negativa de los linfocitos B es correcto?

a. La selección negativa es un proceso que ocurre en órganos linfoides secundarios
b. La selección negativa es un proceso que ocurre en la médula ósea pero no en los órganos linfoides secundarios
c. La selección negativa asegura que los linfocitos B que portan receptores para los patógenos que no se encuentran en la vida de una persona se eliminen para hacer espacio para los linfocitos B que portan receptores útiles
d. La selección negativa elimina linfocitos B al final de una infección como un medio de terminar una respuesta inmunitaria una vez que el patógeno se ha eliminado del cuerpo
e. La selección negativa asegura que se prohíba que los linfocitos B autorreactivos surjan en el cuerpo

6-10 La_____ implica reacomodos sucesivos en el *locus* de cadena ligera cuando ocurre reactividad al autoantígeno durante el desarrollo de los linfocitos B.

a. Edición de receptor
b. Hipermutación somática
c. Traslocación cromosómica
d. Deleción clonal
e. Anergia

6-11 Empareje el término/descripción en la columna A con el proceso que induce/desencadena en la columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Células del estroma no linfoides de la médula ósea	1. Expresión de sólo un *locus* de cadena pesada y un *locus* de cadena ligera en un linfocito B
b. Exclusión alélica	2. Alteración del gen de cadena ligera
c. Autoantígenos multivalentes en la médula ósea	3. Reclutamiento mediado por quimiocinas de linfocitos B transmitidos en la sangre a vénulas endoteliales altas
d. Células del estroma no linfoides de la corteza del ganglio linfático	4. Establecimiento de un estado anérgico
e. Autoantígenos monovalentes en la médula ósea	5. Provisión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento para el desarrollo de linfocitos B

6-12 Los linfocitos B inmaduros específicos para autoantígenos monovalentes encontrados en la médula ósea

a. Entran en un estado de paro del desarrollo conocido como anergia
b. Expresan concentraciones anormalmente elevadas de IgM en la superficie celular
c. Pueden activarse pero sólo si IgD ya no se expresa en la superficie celular
d. Nunca dejan la médula ósea y mueren por apoptosis
e. Emprenden un proceso de edición del receptor

6-13 Los tumores de linfocitos B se originan durante diferentes etapas del desarrollo de los linfocitos B durante su maduración en la médula ósea o

después de su maduración y exportación a la periferia.

A. Explique por qué todos los linfocitos B aislados de un tumor particular de linfocitos B expresan la misma inmunoglobulina.
B. ¿Cómo puede la inmunoglobulina expresada en las células de leucemia de prelinfocitos B ser distinta de la expresada en linfocitos B inmaduros?

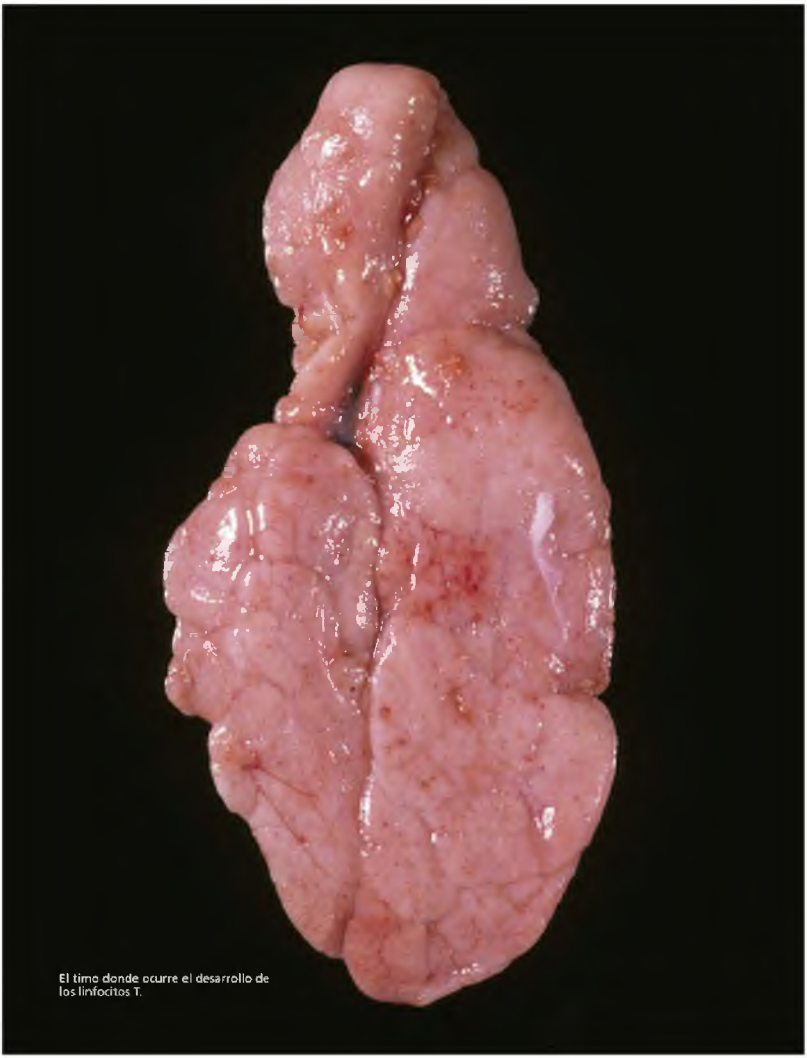
6-14 Ismael Llamas, de 63 años de edad, sufrió dolor de espalda por varias semanas antes de visitar al médico familiar. También se quejó de fatiga y se veía pálido. Los análisis sanguíneos revelaron recuento de eritrocitos de $3.2 \times 10^6/\mu L$ (normal $4.2\text{-}5.0 \times 10^6/\mu L$), recuento de leucocitos de 2800/μL (normal 5000/μL), índice de sedimentación de 30 mm/h (normal <20 mm/h) e IgG sérica de 4500 mg/dL (normal 600-1500 mg/dL). Las concentraciones de IgA e IgM estuvieron muy por debajo de lo normal. En el análisis esquelético se encontraron lesiones líticas en las vértebras, costillas y cráneo. Una muestra de médula ósea mostró una infiltración de 75% con células plasmáticas. Se confirmó que las proteínas elevadas en la orina eran proteínas de Bence Johnson (cadenas ligeras de inmunoglobulinas). Se diagnosticó al paciente con mieloma múltiple de IgG λ y se inició de inmediato un esquema de quimioterapia. ¿Cuál de los siguientes sería consistente con este tipo de tumor maligno de las células plasmáticas?

a. La IgG sérica es policlonal
b. La anemia y la neutropenia están presentes como resultado de la infiltración de células plasmáticas en la médula ósea y limitación consecuente del espacio
c. La susceptibilidad a las infecciones piógenas no está afectada
d. La IgG sérica consiste de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 en aproximadamente proporciones iguales
e. Se encuentran cadenas ligeras κ y λ en cantidades excesivas en la orina

6-15 Tomás Hernández, nacido a las 39 semanas después de un embarazo sin novedades, se desarrolló con normalidad y creció sin problemas durante los primeros ocho meses de la lactancia. Durante los siguientes 12 meses recibió antibióticos por diversas infecciones que incluyeron dos episodios de otitis media aguda (infección del oído medio), sinusitis y celulitis superficial (infección estreptocócica de la piel) en el muslo

izquierdo. Hace dos días, después de una infección respiratoria, Tomás desarrolló fiebre, se encontraba adormilado y sufrió una convulsión. La punción lumbar confirmó la presencia de *Haemophilus influenzae* tipo B (HiB) en el líquido cefalorraquídeo. Se administró ceftriaxona intravenosa y su trastorno se estabilizó después de 24 horas. Los resultados de laboratorio mostraron que su recuento linfocitario total era normal; sin embargo, la citometría de flujo usando anticuerpos para el marcador de linfocitos B CD19 reveló una ausencia de linfocitos B. Los anticuerpos contra CD3, CD8 y CD4 revelaron la presencia de linfocitos T citotóxicos y cooperadores. Las concentraciones séricas de IgG e IgM fueron notoriamente bajas a 75 mg/dL y 10 mg/dL, respectivamente (la IgG en condiciones normales es de 600 a 1500 mg/dL; IgM de 75 a 150 mg/dL) e IgA fue indetectable. En los antecedentes familiares se encontró que ninguna de las dos hermanas mayores de Tomás (de 4 y 7 años) había experimentado este tipo de infecciones recurrentes en la lactancia. La tía materna de Tomás tenía un hijo de la misma edad que él y también había experimentado episodios repetidos de otitis media, sinusitis y, más recientemente, un caso grave de neumonía, todos ellos causados por bacterias piógenas y tratados con éxito con antibióticos. Tomás inició un tratamiento de reemplazo con IgG intravenosa administrada a intervalos de tres a cuatro semanas, y los episodios de infecciones cedieron. Estos datos son más consistentes con un diagnóstico de

a. Síndrome de hiper-IgM
b. Agammaglobulinemia ligada a X
c. Enfermedad granulomatosa crónica
d. Síndrome de DiGeorge
e. Deficiencia de MHC clase I



El timo donde ocurre el desarrollo de los linfocitos T.

Capítulo 7

Desarrollo de los linfocitos T

Las trayectorias del desarrollo de los linfocitos T y los linfocitos B tienen mucho en común: ambos tipos de células provienen de células troncales de la médula ósea y, durante el desarrollo, deben experimentar reordenamiento génico para producir sus receptores de antígeno. Sin embargo, mientras que los linfocitos B reordenan sus genes de inmunoglobulina durante su permanencia en la médula ósea, las precursoras de linfocitos T deben salir de la médula ósea e ingresar en otro órgano linfático primario, el timo, antes de reordenar sus genes para receptor del linfocito T. Los reordenamientos génicos en los linfocitos T en desarrollo proceden de modo casi similar que en los linfocitos B, pero con algunas diferencias clave. La principal es la formación de dos linajes de linfocitos T distintos: uno que expresa receptores α:β y otro que expresa receptores γ:δ (véase la sección 5-5).

Como se vio en el capítulo 5, los receptores del linfocito T no reconocen antígenos peptídicos aislados sino sólo cuando forman complejos con moléculas MHC (Sección 5-7). Una función importante del timo es asegurar que los linfocitos T maduros de la persona porten receptores del linfocito T que reconozcan péptidos en el contexto de isoformas MHC clase I y clase II particulares expresadas por esa persona. Esto se logra por un proceso de selección positiva en el timo, que envía una señal de supervivencia a aquellos linfocitos T inmaduros con receptores que interactúen con una molécula MHC propia y hace que los linfocitos T inmaduros que carecen de tales receptores mueran por abandono. Los linfocitos T inmaduros elegidos por selección positiva experimentan entonces otro proceso selectivo, llamado selección negativa, que induce la muerte de aquellos linfocitos T cuyos receptores se unen con demasiada fuerza a una molécula MHC propia y por tanto son autorreactivos. Debido a la selección positiva y la negativa, los linfocitos T maduros que salen del timo para circular a través de órganos linfoides secundarios son tolerantes a los autoantígenos, reactivos a los antígenos extraños presentados por moléculas MHC propias, y dispuestos para combatir la infección.

En la primera parte de este capítulo se analizan las etapas del reordenamiento génico que producen el repertorio primario de receptores del linfocito T. En la segunda parte se describen los procesos de selección positiva y negativa que actúan en este repertorio en el timo para producir la población circulante de linfocitos T vírgenes maduros.

Desarrollo de los linfocitos T en el timo

Los linfocitos T se originan de células troncales de la médula ósea pero migran para madurar en el timo (figura 7-1). Al descubrirse esta vía de desarrollo, dichos linfocitos se llamaron **linfocitos dependientes del timo**, lo cual pronto se abrevió a **linfocitos T** o **células T**. Dos linajes de linfocitos T se desarrollan en el timo: la mayoría son células T α:β y el resto son células T γ:δ. Estos linajes se desarrollan en paralelo a partir de una **precursora de linfocitos T** común. Durante su desarrollo en el timo, los linfocitos T inmaduros también comienzan a expresar otras glucoproteínas de superficie celular relacionadas con las funciones que tendrán en la respuesta inmunitaria. Entre dichas glucoproteínas destacan CD4 y CD8, los correceptores que distinguen a los dos sublinajes de linfocitos T α:β que reconocen antígenos peptídicos presentados por moléculas MHC clase II y clase I, respectivamente.

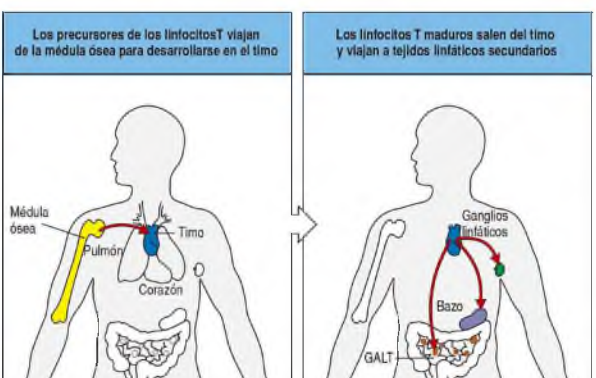


Figura 7-1 Los precursores de los linfocitos T migran desde la médula ósea hacia el timo para madurar. Los linfocitos T provienen de células troncales de la médula ósea cuya progenie migra en la sangre desde la médula ósea hacia el timo (recuadro de la izquierda), que es donde ocurre el desarrollo de los linfocitos T. Los linfocitos T maduros salen del timo en la sangre, que los lleva a tejidos linfáticos secundarios (recuadro de la derecha); de aquí la linfa los transporta de regreso a la sangre. En ausencia de activación por antígeno específico, los linfocitos T maduros continúan recirculando entre la sangre, los tejidos linfáticos secundarios y la linfa. GALT, tejido linfático asociado con intestino.

7-1 Los linfocitos T se desarrollan en el timo

El timo es un órgano linfático situado en la parte anterosuperior del tórax, inmediatamente arriba del corazón. Se especializa en el desarrollo de los linfocitos T y contiene linfocitos T inmaduros, llamados **timocitos**, que están embebidos en una red de células epiteliales denominadas **estroma tímico** (figura 7-2). Junto con otros tipos celulares, estos elementos forman una corteza externa densamente empacada y una médula interna, menos densa (figura 7-3). El timo se considera un órgano de respuesta inmunitaria primario porque se dedica a la producción de linfocitos útiles, no a su aplicación a los problemas infecciosos. A diferencia de los órganos linfáticos secundarios, que realizan este último cometido, el timo no interviene en la recirculación de linfocitos; tampoco recibe linfa de otros tejidos. La sangre es la única ruta por el cual las células progenitoras entran en el timo y los linfocitos T maduros salen de él.

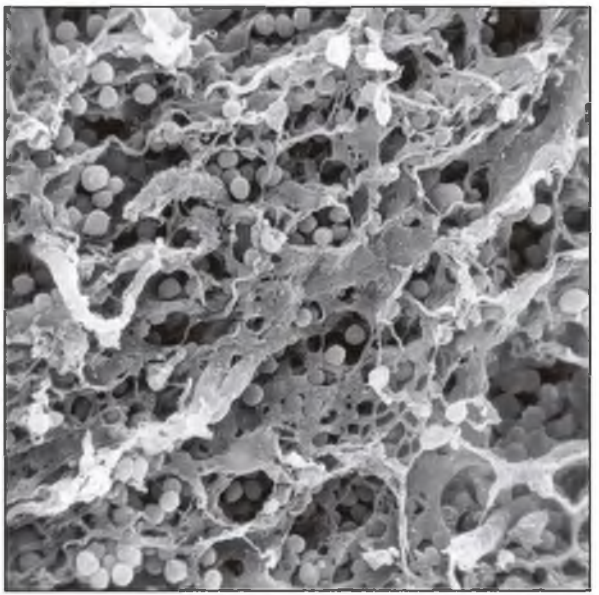


Figura 7-2 Las células epiteliales del timo forman una red que rodea los timocitos en desarrollo. En esta micrografía de barrido electrónico del timo, los timocitos en desarrollo (las células esféricas) ocupan los intersticios de una extensa red de células epiteliales. Micrografía cortesía de W. van Ewijk.

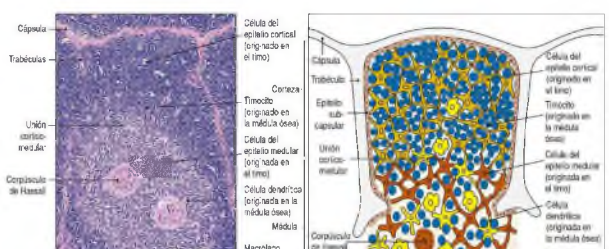


Figura 7-3 Organización celular del timo. El timo consta de varios lóbulos. En el recuadro de la izquierda se muestra un corte de un lóbulo teñido con hematoxilina y eosina visto al microscopio óptico. Las células vistas aquí se representan de manera esquemática en el recuadro de la derecha. En el recuadro de la izquierda es posible advertir la tinción más oscura de la corteza comparada con la propia de la médula. Como se muestra en el recuadro de la derecha, la corteza consta de timocitos inmaduros (en azul), células del epitelio cortical ramificadas (en anaranjado claro) y unos pocos macrófagos (en amarillo). La médula consta de timocitos maduros (en azul), células del epitelio medular (en anaranjado), células dendríticas (en amarillo) y macrófagos (en amarillo). Una de las funciones de los macrófagos tanto en la corteza como en la médula es eliminar los muchos timocitos que no maduran correctamente. Una característica de la médula son los corpúsculos de Hassall, que se piensa son sitios de destrucción celular. Micrografía cortesía de Yashoda Natkunam.

En el desarrollo embrionario del timo, las células epiteliales de la corteza surgen de células ectodérmicas, mientras que las de la médula provienen de células endodérmicas. Juntos, estos dos tipos de células epiteliales forman un timo rudimentario, llamado **primordio tímico**, que más tarde es colonizado por células troncales de la médula ósea. Estas células troncales dan origen a timocitos y células dendríticas; estas últimas colonizan la médula del timo (figura 7-3). Independientemente de estas células troncales, el timo también es colonizado por macrófagos derivados de la médula ósea, los cuales si bien se concentran en la médula, también se encuentran dispersos en toda la corteza (figura 7-3). Las células troncales de los linfocitos T ingresan en el timo en la unión entre la corteza y la médula. A medida que se diferencian, los timocitos primero salen a través de la corteza hacia la región subcapsular y después avanzan de manera progresiva de regreso desde la corteza externa a la interna y a la médula.

La importancia del timo para establecer un repertorio funcional de linfocitos T es demostrada claramente por los pacientes con **síndrome de**

DiGeorge completo. En esta enfermedad genética, el timo no se desarrolla, no existen linfocitos T aunque se producen linfocitos B, y la susceptibilidad resultante provoca que el paciente sufra una amplia gama de infecciones oportunistas. De hecho, estos pacientes no tienen un sistema inmunitario adaptativo completo.

El timo humano está del todo desarrollado antes del nacimiento y hacia el año de edad comienza a degenerar; las zonas una vez empacadas con timocitos gradualmente se trasforma en tejido adiposo. Este proceso, que continúa de manera uniforme durante toda la vida, se conoce como involución del timo (figura 7-4). La baja producción de nuevos linfocitos T por el timo con la edad no afecta en mayor medida la inmunidad de linfocitos T, como tampoco lo hace la **timectomía** (extirpación del timo) en el adulto. Una vez establecido, el repertorio de linfocitos T periféricos al parecer es longevo, autorrenovable o ambas cosas. En esto difiere del repertorio de linfocitos B maduros, que está formado por células de vida breve que la médula ósea repone de manera continua.

Figura 7-4 La proporción del timo que produce linfocitos T disminuye con la edad. A partir del nacimiento, el tejido tímico productor de linfocitos T es sustituido gradualmente por tejido adiposo. Este proceso se conoce como involución del timo. La gráfica muestra el porcentaje de tejido tímico que continúa produciendo linfocitos T a distintas edades. La micrografía del recuadro **a** es un corte a través del timo de un lactante de tres días; la micrografía del recuadro **b** es un corte a través del timo de una persona de 70 años, con fines de comparación. El tejido se tiñó con hematoxilina y eosina (rojo y azul). Amplificación x 20. Micrografías cortesía de Yasodha Natkunam.

7-2 Los timocitos se destinan al linaje de linfocitos T antes de reordenar sus genes para receptor del linfocito T

Las células progenitoras que con el tiempo darán origen a linfocitos T maduros no están asignadas con el linaje T antes de ingresar en el timo. En ese momento expresan CD34 y otras glucoproteínas de superficie celular que son características de las células troncales, y carecen de todas las glucoproteínas de superficie celular que son características de los linfocitos T maduros. Al interactuar con células del estroma tímico, las células progenitoras reciben la señal de dividirse y diferenciarse. Luego de alrededor de una semana, las células han perdido los marcadores de células troncales y se han convertido en timocitos destinados al linaje de células T, como se observa por su expresión de la molécula de adhesión específica de linfocitos T llamada CD2 y de otras glucoproteínas expresadas por linfocitos T, como CD5 (figura 7-5). En esta fase del desarrollo, estos timocitos precursores todavía no expresan ningún componente del complejo receptor del linfocito T (Sección 5-4) ni los correceptores del linfocito T CD4 o CD8, pero están comenzando a reordenar los genes para el receptor del linfocito T. Estas células no expresan CD4 ni CD8, se denominan **timocitos doblemente negativos** o **timocitos DN**.

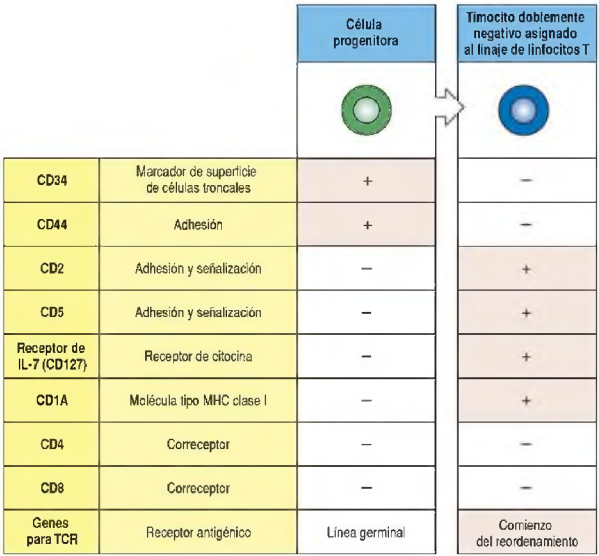


Figura 7-5 La asignación al linaje de linfocitos T implica cambios en la expresión génica y en los marcadores de superficie celular

Una citocina fundamental para el desarrollo de los linfocitos T es la interleucina 7 (IL-7), secretada por las células del estroma tímico, la cual se une al receptor de IL-7 en la superficie de las células progenitoras que expresan CD34. La importancia de esta interacción es demostrada por la ausencia de linfocitos T en sujetos inmunodeficientes que han heredado dos alelos defectuosos del receptor de interleucina 7. Otro regulador importante del desarrollo de los linfocitos T es Notch 1, un receptor de superficie celular de los timocitos que interactúa con ligandos transmembrana en células del epitelio tímico. En todas las fases del desarrollo temprano de los linfocitos T, las señales generadas a través de Notch 1 son necesarias para impulsar las células por la vía de

diferenciación de los linfocitos T. Notch 1 es miembro de una familia de cuatro receptores Notch del ser humano que controlan el desarrollo de muchos tipos celulares distintos al decidir entre uno de dos destinos. En el ambiente único del timo, Notch 1 mantiene a los timocitos en la vía de diferenciación en linfocitos T y lejos de la vía de diferenciación en linfocitos B. En este sentido, Notch 1 tiene un cometido en el desarrollo de los linfocitos T que es análogo al de Pax-5 en el desarrollo de los linfocitos B (Sección 6-8).

Las proteínas Notch son receptores transmembrana en los cuales los dominios extracelular e intracelular tienen funciones distintas complementarias. Cuando el dominio extracelular de Notch 1 se une a su ligando en el epitelio tímico, inicia una escisión proteolítica que libera de la membrana el dominio intracelular de Notch 1. El dominio intracelular se transpone al núcleo del timocito, donde se hace parte de un complejo factor de transcripción que inicia la transcripción de genes necesarios para el desarrollo de los linfocitos T. Para ello desplaza factores de transcripción represores de promotores génicos y convoca factores activadores (figura 7-6).

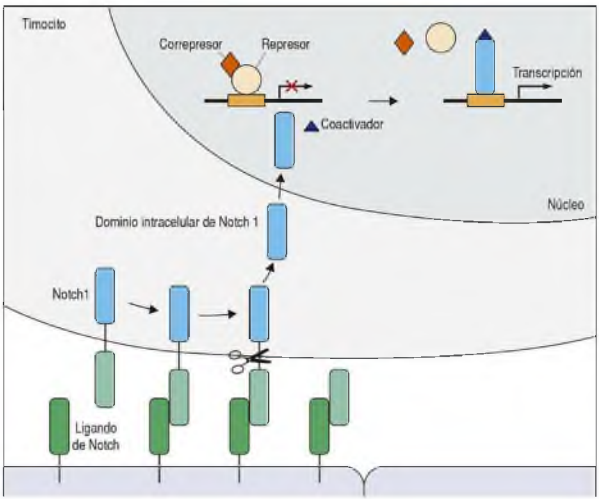


Figura 7-6 El desarrollo de los linfocitos T es impulsado por el receptor Notch 1. El receptor asociado a la membrana del timocito llamado Notch 1 se une a su ligando en el epitelio tímico. Esta interacción induce a una proteasa a separar el dominio intracelular, separándolo de la membrana plasmática. El dominio intracelular, soluble, es llevado al núcleo, donde activa la expresión de genes esenciales para el desarrollo del linfocito T al eliminar factores de transcripción represores y convocar factores de transcripción coactivadores.

7-3 Los dos linajes de linfocitos T surgen de una progenitora de timocitos común

El desarrollo de los linfocitos T da origen a dos linajes funcionalmente distintos de células T que se distinguen por la expresión de un receptor del linfocito T α:β o γ:δ. Aunque sus fases tardías de desarrollo en el timo son muy distintas, los linfocitos T α:β y γ:δ provienen ambos de un precursor común de timocitos doblemente negativo en el cual se inicia el reordenamiento de los genes que codifican ambos receptores del linfocito T (figura 7-7).

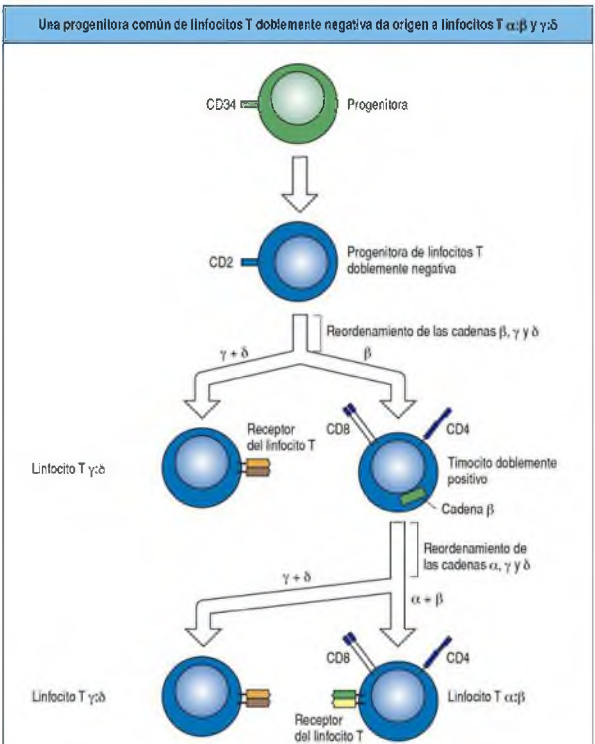


Figura 7-7 Los linfocitos T α:β y γ:δ se desarrollan a partir de una progenitora de linfocitos T doblemente negativa. Las precursoras de linfocitos T que ingresan en el timo expresan el marcador de células troncales hematopoyéticas CD34 pero ninguno de los marcadores característicos de los linfocitos T maduros. La proliferación de estas progenitoras comunes seguida por el reordenamiento de los genes de las cadenas δ, γ y β lleva a la asignación temprana de algunas células al linaje de linfocitos T γ:δ, mientras que otras reordenan primero el gen de la cadena β y en este punto detienen temporalmente el reordenamiento génico. Tan pronto como producen un receptor completo, las células γ:δ pueden salir del timo y viajar a otros tejidos en la sangre. En las células positivas para

cadena β en el timo, el reordenamiento de los genes de las cadenas α, γ y δ se reanuda, y los reordenamientos génicos productivos de la cadena α en estas células originan linfocitos α:β CD4 CD8 doblemente positivos. Una minoría de los timocitos doblemente positivos dan origen a linfocitos T γ:δ adicionales. Esto pone fin a la fase temprana del desarrollo de los linfocitos T α:β.

El modo en que los linfocitos T se destinan al linaje α:β o al γ:δ es un tema complicado, porque las células individuales no se restringen a reordenar los genes α y β o γ y δ. Más bien, los timocitos doblemente negativos se programan para emprender reordenamientos en los *locus* γ, δ y β, aproximadamente al mismo tiempo. En efecto, los *locus* γ y δ compiten con el *locus* β en una carrera por realizar reordenamientos génicos productivos y producir cadenas de receptor del linfocito T funcionales (figura 7-7). Si el timocito produce un receptor γ:δ funcional antes que una cadena β funcional, entonces se destina a convertirse en un linfocito T γ:δ. Si se produce una cadena β funcional antes que un receptor γ:δ, se incorpora a una proteína llamada receptor del pre-T. Aunque este suceso favorece al linaje α:β, no destina el linfocito a ese linaje. El reordenamiento génico cesa en este punto, mientras que la célula prolifera y expresa los correceptores CD4 y CD8. Dado que expresan ambos correceptores, las células en esta fase del desarrollo se denominan **timocitos doblemente positivos** o **timocitos DP**. Ahora se permite el reordenamiento de los genes de cadena α, y el de los genes de las cadenas γ y δ también puede continuar. Surge una nueva competencia. Si un timocito DP produce un receptor α:β antes que uno γ:δ, se destina al linaje α:β. A la inversa, si se produce primero un receptor γ:δ, entonces la célula se destina al linaje γ:δ (figura 7-7).

Las células que no logran hacer reordenamientos génicos productivos para receptores del linfocito T mueren por apoptosis y son fagocitadas por macrófagos en la corteza tímica (figura 7-8). La apoptosis es el destino de todos los timocitos excepto unos cuantos (alrededor del 2%), y los macrófagos del timo están eliminando continuamente células muertas, pero sin interferir en el desarrollo continuo de los linfocitos.

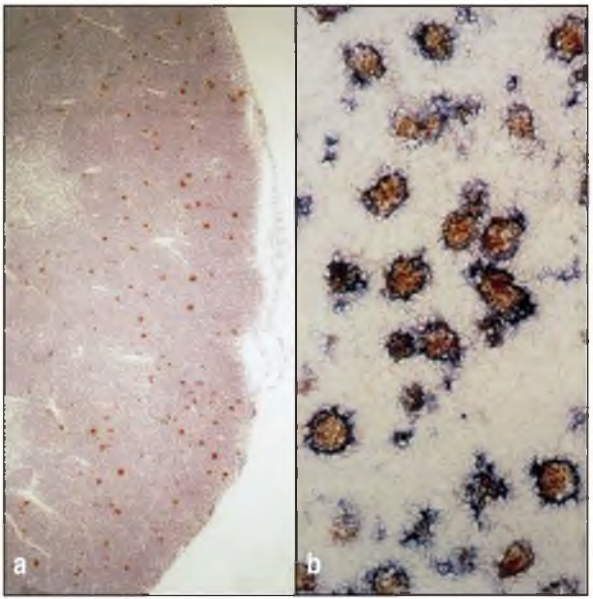


Figura 7-8 Los linfocitos T inmaduros que experimentan apoptosis son ingeridos por macrófagos en la corteza tímica. El recuadro **a** ilustra un corte a través de la corteza tímica (a la derecha) y parte de la médula, donde las células apoptóticas se han marcado con un colorante rojo. Las células apoptóticas están dispersas en toda la corteza pero son raras en la médula. El panel **b** muestra un corte de la corteza tímica a mayor aumento, donde las células apoptóticas se han teñido de rojo y los macrófagos de azul. Las células apoptóticas pueden verse dentro de los macrófagos. Amplificaciones: recuadro a, x 45; recuadro b, x 164. Micrografías cortesía de J. Sprent y C.. Surh.

7-4 El reordenamiento génico en timocitos doblemente negativos lleva al ensamblaje de un receptor γ:δ o un receptor de pre-T

Como los genes de inmunoglobulina, los genes del receptor del linfocito T pueden experimentar reordenamientos productivos o no productivos en ambas copias de cada *locus*. El tipo de reordenamiento también es análogo a los que ocurren en los genes de inmunoglobulina. Para los *locus* de las cadenas β y δ, que contienen segmentos V, D y J, el primer reordenamiento une D a J, y el segundo une V a DJ; para los *locus* de las cadenas α y γ, que sólo contienen segmentos V y J, un solo reordenamiento une V a J (figuras 5-3 y 5-8).

La vía de desarrollo seguida por un linfocito T es determinada por la secuencia en que los genes del receptor del linfocito T realizan reordenamientos productivos. Si un timocito ejecuta reordenamientos productivos de las cadenas γ y δ antes que un reordenamiento productivo del gen de la cadena β, entonces se forma un heterodímero γ:δ. Éste se ensambla con el complejo de señalización CD3 (Sección 5.4), se desplaza a la superficie celular y señaliza a la célula para que cese el reordenamiento de la cadena β. La célula se destina entonces a convertirse en un linfocito T γ:δ. Dado que los receptores del linfocito T γ:δ no están sujetos a las estrictas selecciones positiva y negativa impuestas sobre el repertorio de receptores α:β, los linfocitos T γ:δ pronto salen del timo en la sangre e ingresan en la circulación (figura 7-9).

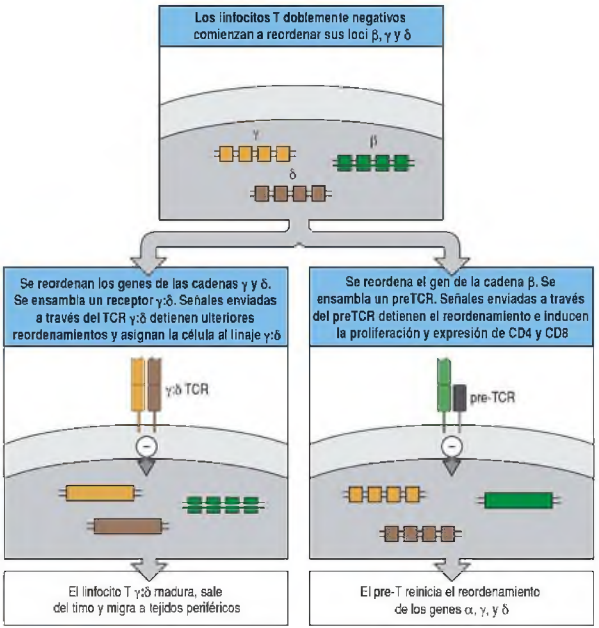


Figura 7-9 Los reordenamientos del gen para el receptor del linfocito T en timocitos doblemente negativos pueden llevar a la expresión de un receptor α:β o un receptor del pre-T. En los timocitos doblemente negativos, los genes β, γ y δ se reordenan (recuadro superior). Si ocurren primero reordenamientos exitosos de los genes de las cadenas γ y δ, entonces se expresa el receptor γ:δ y la célula recibe la señal de diferenciarse en un linfocito T γ:δ maduro (recuadro inferior izquierdo). Si se realiza un reordenamiento exitoso del gen de la cadena β antes de que se reordenen tanto en gen γ como el δ, se ensambla un receptor de pre-T (pre-TCR), el cual señaliza a la célula para que prolifere, exprese CD4 y CD8, y se convierta en un pre-T. En esta fase el pre-T vuelve a activar la maquinaria de recombinación para reordenar los genes α, γ y δ.

El resultado más frecuente de la competencia entre los genes de las cadenas β, γ y δ es un reordenamiento productivo de genes de la cadena β antes que ocurran reordenamientos productivos de las cadenas γ y δ. En

esta situación, se produce la cadena β, se lleva al retículo endoplásmico y se prueba ahí en cuanto a su capacidad de unirse a un polipéptido invariante llamado **pTα**, que actúa como cadena α sustituta análoga a la cadena ligera sustituta del receptor del pre-B (Sección 6-4). Si la cadena β se une a pTα, este heterodímero se ensambla con el complejo de CD3 y la cadena ζ para formar un complejo proteínico llamado **receptor del pre-T** (figura 7-10), que realiza una función similar al receptor del pre-B. Para las células γ:δ, en las que no hay un orden fijo para reordenar los genes de las cadenas β, γ y δ, no hay una cadena sustituta equivalente y no hay un equivalente al receptor de prelinfocitos T.

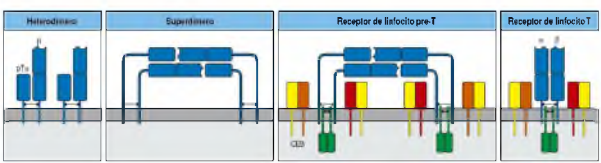


Figura 7-10 Comparación de las estructuras del receptor de pre-T y el receptor del linfocito T. Un heterodímero de una cadena β y la cadena pTα forma el receptor de prelinfocito T. Si la cadena β tiene el potencial de formar un receptor funcional de linfocito T permite que se formen dos moléculas del receptor de prelinfocito T para formar un superdímero. La interacción del superdímero con las moléculas de señalización de CD3 genera señales que inician el reordenamiento en los genes de la cadena α y detiene la síntesis de pTα. Cuando se elabora una cadena α funcional, se relaciona con la cadena β para formar el receptor de linfocito T.

La fórmula funcional del receptor del prelinfocito T es un superdímero que abarca dos heterodímeros de una cadena β y pTα. En el superdímero, pTα interactúa de forma extensa tanto con la región C como con la V de la cadena β. Para la formación del superdímero hay una prueba estricta de la conformación de la cadena β y su potencial de relacionarse con cadenas α y formar receptores de linfocitos T funcionales. Al formar el superdímero, puede apreciarse que el heterodímero de pTαy la cadena β sirven tanto de receptor como de ligando. Dado que no se requiere un ligando exógeno, el receptor de prelinfocito T genera de forma constitutiva señales intracelulares a través del complejo CD3 y la proteína citoplásmica Lck, una tirosina cinasa. El ensamblaje de un receptor de prelinfocito T envía una señal a la célula para dejar de reordenar de los genes de las cadenas β, γ y δ (véase la figura 7-9). Aunque el receptor de prelinfocito B y el

receptor de prelinfocito T tienen la misma función de control de calidad, tienen tanto diferencias como similitudes en la forma en que logran este fin. El ensamblaje del receptor de prelinfocito T es un punto de verificación en el desarrollo de linfocitos T que determina si la cadena β elaborada por un linfocito T en desarrollo tiene el potencial de unirse a cadenas α, y de no ser así, se detiene cualquier desarrollo ulterior de la célula. Los timocitos que pasan esta prueba se conocen como **prelinfocitos T** y avanzan a la siguiente etapa del desarrollo.

7-5 Los timocitos pueden realizar cuatro intentos de reordenar un gen de cadena β

La competencia por convocar timocitos a los dos linajes de linfocitos T está sesgado a favor del linaje α:β, porque la asignación a este linaje sólo requiere un reordenamiento génico productivo, mientras que la asignación al linaje γ:δ requiere un mínimo de dos reordenamientos productivos. Otro factor que incrementa la probabilidad de asignación al linaje α:β es el potencial de que los reordenamientos génicos no productivos del gen para la cadena β sean rescatados por el reordenamiento adicional que es posible gracias a los dos genes Cβ y sus segmentos Dβ y Jβ asociados (figura 7-11). Si un reordenamiento en un *locus* de cadena β es no productivo, un timocito puede intentar un reordenamiento en el *locus* de la cadena β del otro cromosoma homólogo. Un gen de cadena β reordenado de modo no productivo también puede rescatarse mediante un segundo reordenamiento en el mismo *locus*. Esta posibilidad no existe para los genes de la cadena pesada de inmunoglobulina, porque un reordenamiento no productivo elimina todos los segmentos D no ordenados. Esta posibilidad de intentar hasta cuatro reordenamientos del gen de cadena β significa que 80% de los linfocitos T realizan un reordenamiento productivo del gen de cadena β, en contraste con un 55% de éxito del reordenamiento de cadena pesada en los linfocitos B.

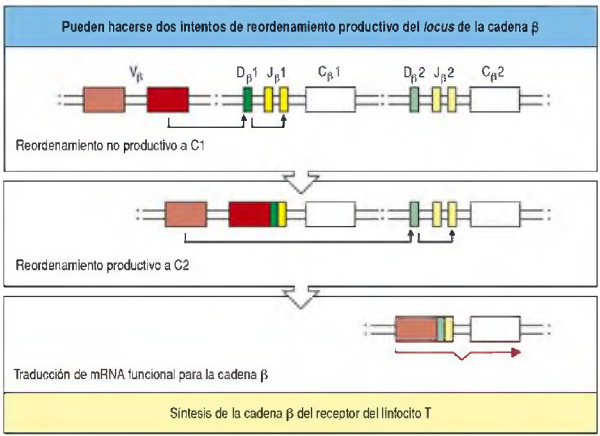


Figura 7-11 Rescate de reordenamientos no productivos del *locus* de la cadena β. Reordenamientos sucesivos pueden rescatar un reordenamiento inicial no productivo del gen de la cadena β, pero sólo si ese reordenamiento implicó segmentos génicos D y J asociados con el segmento génico Cβ1. Entonces es posible un segundo reordenamiento, en el cual un segundo segmento génico Vβ se reordena a un segmento DJ asociado al segmento génico Cβ2, con lo que elimina Cβ1 y los segmentos génicos reordenados de manera no productiva.

7-6 Los reordenamientos del gen de cadena α sólo ocurren en los pre-T

El reordenamiento exitoso de un gen de cadena β seguido por la señalización a través del receptor del pre-T induce al prelinfocito T a detener los reordenamientos génicos al suprimir la expresión de los genes activadores de la recombinación *RAG-1* y *RAG-2*; el mismo fenómeno ocurre durante el desarrollo del linfocito B (Sección 6-5). Esto asegura que sólo un gen de cadena β experimente un reordenamiento productivo y se exprese, de modo que ocurre exclusión alélica en el *locus* de la cadena β. El pre-T también es inducido a proliferar, lo cual crea una clona de células todas las cuales expresan la misma cadena β. La proliferación se acompaña de la expresión primero de CD4 y luego de CD8 para formar timocitos doblemente positivos. Estas células, que constituyen la mayoría de los timocitos, se encuentran de modo predominante en la corteza interna del timo, donde interactúan de manera estrecha con la red ramificada de células epiteliales. Al dejar de proliferar, los timocitos doblemente positivos grandes se convierten en timocitos doblemente positivos pequeños en los cuales la maquinaria de recombinación se reactiva y dirige al *locus* de la cadena α, así como a los locus γ y δ, pero no al *locus* de la cadena β.

Los genes de la cadena α del receptor del linfocito T son comparables a los genes de las cadenas ligeras κ y λ de inmunoglobulina en que no tienen segmentos D y se reordenan sólo después de que se ha expresado su cadena complementaria en el receptor. Como en el caso del gen de cadena ligera de inmunoglobulina, son posibles intentos repetidos de reordenar el gen de la cadena α. La presencia de múltiples segmentos génicos Vα y alrededor de 60 segmentos génicos Jα dispersos en unos 80 kb de DNA permite que ocurran muchos reordenamientos sucesivos de Vα a Jα en ambos alelos de la cadena α. Esto significa que los linfocitos T con un reordenamiento no productivo inicial del gen α tienen altas probabilidades de ser rescatados por un reordenamiento subsecuente (figura 7-12).

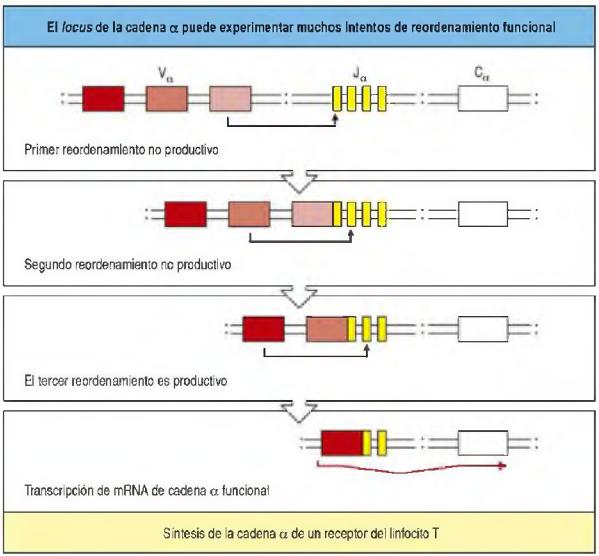


Figura 7-12 Reordenamientos génicos sucesivos permiten el remplazo de una cadena α del receptor del linfocito T por otra. Para los genes de la cadena α del receptor del linfocito T, la multiplicidad de segmentos génicos V y J permite a reordenamientos sucesivos saltar sobre segmentos VJ que experimentaron reordenamiento no productivo, lo cual elimina los segmentos génicos intermedios. Este proceso continúa hasta que ocurre un reordenamiento productivo o se agota el suministro de segmentos génicos V y J, tras lo cual la célula muere.

Cuando un gen de cadena α se reordena, el *locus* δ situado dentro del *locus* α se elimina de manera automática, sin importar si el reordenamiento es productivo o no (figura 7-13); véase también la figura 5-8, donde se presenta un diagrama detallado de la disposición de los locus α y δ. Esta disposición reduce en gran medida la probabilidad de que un linfocito T destinado al linaje α:β termine expresando un receptor γ:δ además de uno α:β.

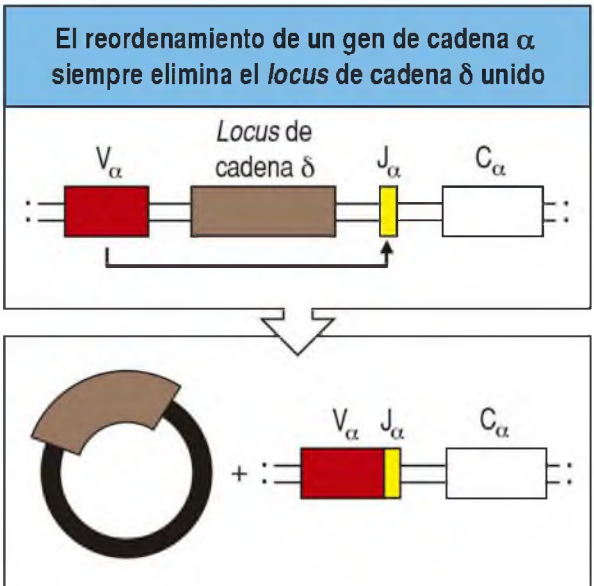


Figura 7-13 El gen de la cadena δ es secuestrado dentro del gen de la cadena α y se elimina en el reordenamiento de ese gen. Al reordenarse un gen de cadena α, el gen de la cadena δ que contiene se elimina como parte de un círculo extracromosómico.

Cuando un linfocito T doblemente positivo realiza un reordenamiento productivo de un gen de cadena α, el gen se transcribe y se produce una cadena α. Después de su traslado al retículo endoplásmico la cadena α se prueba en cuanto a su capacidad de unirse a la cadena β y ensamblar un receptor del linfocito T. Esto constituye un segundo punto de verificación durante el desarrollo del linfocito T. Si el ensamblaje es exitoso, la célula doblemente positiva recibe la señal para que sobreviva y proceda a la selección positiva, el siguiente paso en la vía del desarrollo. Si la cadena α

no se ensambla de manera correcta con la cadena β, se realizan reordenamientos del gen de la cadena α hasta que se produce una cadena α funcional o se agotan las posibilidades de reordenamiento génico. En este último caso, el pre-T muere por apoptosis.

7-7 Las fases del desarrollo del linfocito T son marcadas por cambios en la expresión génica

El resultado de esta primera parte del desarrollo del linfocito T α:β son genes reordenados del receptor del linfocito T y una población diversa de células inmaduras cada una de las cuales porta CD4, CD8 y un receptor T α:β correctamente plegado y potencialmente útil en la superficie celular. Las fases de este desarrollo, que suelen ser definidas por el fenotipo de superficie celular (detectable con facilidad), también son marcadas por cambios en la expresión de genes. Los genes relevantes son los que codifican moléculas intracelulares que contribuyen al reordenamiento y la transcripción de los genes para receptor del linfocito T, a la formación del receptor del pre-T, a la transducción de señales desde el receptor del prelinfocito T y el receptor del linfocito T, y a la expresión de los correceptores CD4 y CD8 (figura 7-14).

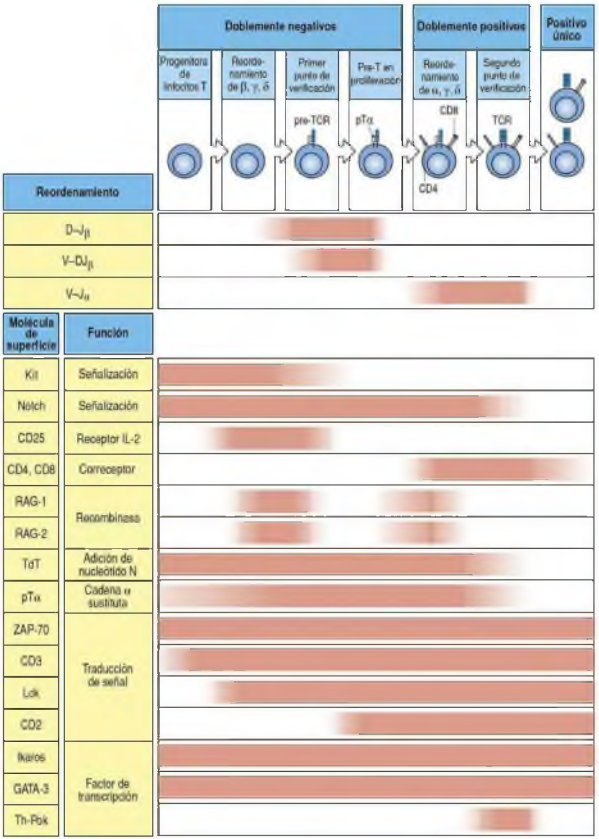


Figura 7-14 Las fases del desarrollo del linfocito T α:β en el timo se correlacionan con el reordenamiento de los genes para el receptor del linfocito T y la expresión de proteínas específicas por el linfocito T en desarrollo. Todas estas proteínas se describen en el texto.

Las proteínas RAG-1 y RAG-2 son esenciales para el reordenamiento génico y se expresan de modo selectivo en las dos fases en que se realizan los reordenamientos génicos de β y de α, respectivamente. Mientras que RAG-1 y RAG-2 controlan cuándo ocurre el reordenamiento génico, otras enzimas implicadas en la recombinación somática, como TdT, que inserta los nucleótidos N, se expresan durante toda esta fase del desarrollo. El único componente del receptor del pre-T, pTα, también se expresa en todo el periodo en que ocurren reordenamientos, de modo que una cadena β recién producida puede ensamblarse con rapidez en un receptor de pre-T que señaliza al interior de la célula que detenga la recombinación e inicie la división celular. Las señales enviadas desde el receptor del pre-T dependen de la expresión de los correceptores CD4 y CD8, el complejo de señalización CD3, la tirosina cinasa ZAP-70, que interviene en el envío de señales desde el receptor, y la tirosina cinasa Lck, que participa en la señalización desde los correceptores. CD2 es una molécula de adhesión presente en la superficie de los linfocitos T que interactúa con la proteína de superficie celular CD58 en otras células y genera señales que trabajan en conjunto con las que provienen del receptor del linfocito T. Los factores de transcripción llamados Ikaros y GATA-3 se expresan en progenitoras tempranas de linfocitos T y son esenciales para el desarrollo de éstos. El factor de transcripción Th-POK se expresa tardíamente en el desarrollo y es necesario para la producción de linfocitos T CD4 a partir de timocitos doblemente positivos.

El desarrollo temprano de los linfocitos T α:β termina cuando se producen timocitos doblemente positivos que expresan CD4, CD8 y un receptor del linfocito T funcional. La ventaja de expresar tanto CD4 como CD8 es que da a cada linfocito T inmaduro la opción de usar cualquiera de los correceptores dependiendo de si su receptor del linfocito T es más apto para reconocer antígenos peptídicos presentados por moléculas propias MHC clase I o clase II. Esto aumenta en una relación aproximada de dos la probabilidad de que una célula doblemente positiva complete su maduración.

Resumen

El timo proporciona un ambiente aislado y organizado que se especializa en el desarrollo de linfocitos T. Células progenitoras de la médula ósea migran al timo, donde pasan por las fases de división y diferenciación asociadas con el reordenamiento de genes para receptor del linfocito T y la expresión de otras glucoproteínas de superficie celular implicadas en el reconocimiento de linfocitos T y la función efectora. La asignación de los timocitos al linaje γ:δ o al α:β ocurre como consecuencia de los reordenamientos génicos experimentados. Los genes de las cadenas β, γ y δ se reordenan de manera simultánea, y si se forma primero un receptor γ:δ, la célula se destina al linaje γ:δ. Si un gen de cadena β se reordena productivamente antes de que esto ocurra, La cadena β forma un receptor del pre-T con una cadena α sustituta, pTα. Esto detiene la recombinación, inicia la división celular e induce la expresión de los correceptores CD4 y CD8. Una vez que la proliferación celular cesa, la maquinaria para el reordenamiento de los genes del receptor del linfocito T se reactiva y trabaja entonces en el gen de la cadena α además de los genes de las cadenas γ y δ. En esta segunda fase de reordenamientos génicos, la asignación a un linaje es determinada por la expresión de receptores γ:δ o α:β en la superficie celular. Más del 90% de los timocitos que completan el reordenamiento génico exitoso se destinan al linaje α:β. Si la célula no experimenta reordenamientos génicos exitosos, y por tanto no expresa un receptor del linfocito T, recibe una señal para morir por apoptosis dentro del timo. El desarrollo de los linfocitos T α:β doblemente positivos en el timo se resume en la figura 7-15.

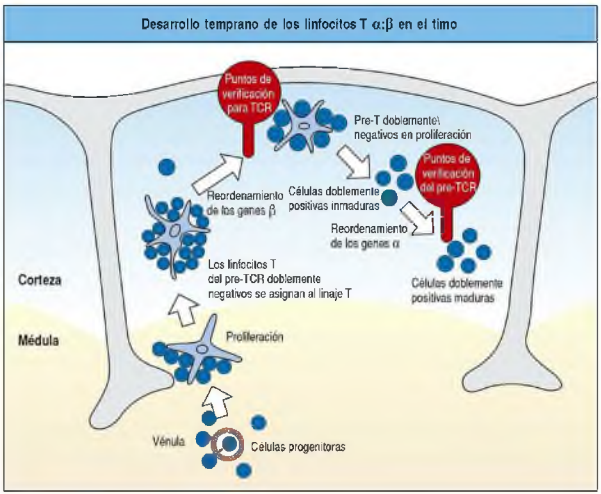


Figura 7-15 Desarrollo en el timo de los linfocitos T α:β doblemente positivos. Esta figura resume el desarrollo temprano de los linfocitos **T** α:β (células azul oscuro redondas) en el timo, a partir de una célula progenitora hasta una célula doblemente positiva que porta un receptor del linfocito **T** α:β. Se indican los dos puntos de verificación del desarrollo de los linfocitos **T**. Las células de color azul más claro son células tímicas residentes.

Selección positiva y negativa del repertorio de linfocitos T

En la primera fase del desarrollo de los linfocitos T recién descrita, la función del timo es producir receptores del linfocito T, sin importar su especificidad antigénica. La segunda fase del desarrollo de los linfocitos T implica un examen crítico de los receptores producidos y la selección de aquellos que pueden trabajar eficazmente con las moléculas MHC del propio individuo en el reconocimiento de péptidos derivados de proteínas del patógeno. En estos procesos de selección sólo participan linfocitos T α:β y no los linfocitos γ:δ, que no dependen de las moléculas MHC para detectar infección, daño u otra forma de estrés. Una vez que los genes de las cadenas γ y δ se han reordenado de modo productivo, al parecer se completa el desarrollo de los linfocitos T γ:δ dentro del timo.

En esta parte del capítulo se verá el modo en que la población de timocitos T α:β doblemente positivos pasan por dos tipos de filtro. En el primero, la selección positiva favorece a los linfocitos T capaces de reconocer péptidos presentados por una molécula MHC propia; en el segundo, la selección negativa elimina células potencialmente autorreactivas que podrían ser activadas por los péptidos que las moléculas MHC de la superficie de las células sanas suelen presentar.

7-8 Los linfocitos T que reconocen moléculas MHC propias experimentan selección positiva en el timo

Receptores del linfocito T y moléculas MHC han coevolucionado debido a la selección natural durante varios cientos de millones de años. En consecuencia, el repertorio primario de receptores del linfocito T presenta un sesgo hacia la interacción con moléculas MHC el cual se debe a especificidades integradas en los segmentos génicos V. Así, el reordenamiento génico aporta un extenso repertorio de receptores del linfocito T que podrían usarse con los cientos de isoformas MHC clase I y clase II presentes en la población humana (Capítulo 5). Sin embargo, los genes para el receptor del linfocito T de un individuo dado no están diseñados de manera específica para la producción de receptores que interactúen con las formas particulares de molécula MHC expresadas por el mismo individuo. Sólo una pequeña subpoblación de los timocitos doblemente positivos, casi 2% del total, tienen receptores capaces de interactuar con una de las isoformas MHC clase I o clase II expresadas por el individuo, y por tanto serán capaces de reaccionar a antígenos presentados por esas moléculas MHC. **Selección positiva** es el nombre que se da al proceso por el cual esa pequeña subpoblación se selecciona y señaliza para madurar más, dejando que la vasta mayoría de células doblemente positivas mueran por apoptosis en la corteza tímica.

La selección positiva ocurre en la corteza del timo (figura 7-3). Es mediada por los complejos de péptidos propios y moléculas MHC propias presentes en la superficie de las células del epitelio cortical. Como se mencionó en el capítulo 5, en ausencia de infección las moléculas MHC se ensamblan con péptidos propios provenientes de la degradación normal de las proteínas propias del cuerpo. El epitelio de la corteza tímica expresa tanto moléculas MHC clase I como clase II y por tanto presenta péptidos propios en ambos contextos MHC. Las células del epitelio cortical forman una red de prolongaciones celulares que envuelve los timocitos doblemente positivos CD4 y CD8 y hace contacto con ellos. En las regiones de contacto se someten a prueba las interacciones potenciales del receptor α:β de un timocito con los complejos péptido propio:molécula MHC propia situados en la membrana de la célula epitelial. Si un complejo péptido:molécula MHC se ha unido en el transcurso de los 3 o 4 días que siguen al inicio de la expresión de un receptor funcional por el timocito, entonces permite que continúe su maduración. Las células que no reciben

esa señal en ese periodo mueren por apoptosis (figura 7-16) y son eliminadas por los macrófagos. La isoforma MHC que selecciona positivamente el linfocito T es aquella a la que éste queda restringido por el MHC; es decir, el linfocito T y su progenie reconocerán su antígeno peptídico específico sólo en el contexto de esa molécula MHC en particular (figura 5-35).

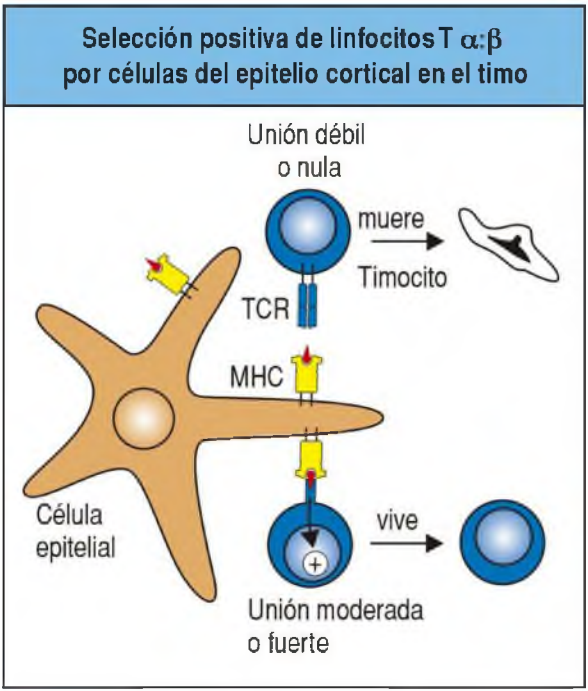


Figura 7-16 Selección positiva de linfocitos T en el timo. Los linfocitos T con un receptor del linfocito T (TCR) que se une a una molécula MHC clase I propia en la superficie de células del

epitelio cortical tímico, macrófagos y otras células del timo reciben la señal de sobrevivir y proceder a la selección positiva. Los linfocitos T con un receptor del linfocito T que se une a moléculas MHC clase I no propias reciben la señal de morir.

Los péptidos que se presentan en la superficie de las células del epitelio tímico provienen de aquellas proteínas propias que se encuentran en el timo. Se estima que el número de diferentes péptidos propios que pueden ser presentados por una molécula MHC individual es de alrededor de 10 000, así que para un individuo heterocigoto para los seis principales genes HLA polimórficos (véase la sección 5-21), las 6 diferentes moléculas HLA clase I y las seis diferentes moléculas HLA clase II que la persona poseería podrían presentar alrededor de 120 000 péptidos propios. Se estima que el repertorio de receptores del linfocito T maduro es del orden de decenas de millones o más, por lo cual es probable que la mayoría de estos complejos péptido propio:molécula MHC propia se unan a un receptor del linfocito T y contribuyan a la selección positiva.

7-9 El reordenamiento continuo de los genes de cadena α incrementa la probabilidad de la selección positiva

Si el primer reordenamiento de los genes de cadena α que un prelinfocito T realiza es productivo y lleva al ensamblaje de un receptor α:β del linfocito T que interactúe con una molécula MHC propia, la selección positiva ocurrirá en un lapso de horas. Entonces la célula recibe la señal de que desactive la maquinaria de recombinación, degradando las proteínas RAG y deteniendo la transcripción de los genes *RAG*, y que entre en una fase de proliferación. En contraste, si el receptor del linfocito T no se une a una molécula MHC propia dentro de este lapso, el reordenamiento de los genes para cadena α continúa. Esto permite que el linfocito T pruebe una segunda cadena α en su búsqueda de un receptor del linfocito T funcional. Un segundo reordenamiento productivo genera una cadena α diferente que se ensambla con la cadena β para formar un receptor del linfocito T con diferente especificidad de sitio de unión. El segundo receptor del linfocito T puede entonces evaluarse en cuanto a su capacidad de unirse a moléculas MHC propias. Pueden continuar realizándose reordenamientos en el *locus* de la cadena α durante los tres o cuatro días de selección positiva, tiempo durante el cual un timocito doblemente positivo puede explorar la utilidad de varios receptores en sucesión. Este proceso mejora la probabilidad de que el linfocito T experimente selección positiva.

Después del reordenamiento exitoso de un gen de cadena β, el linfocito T en desarrollo apaga de inmediato la maquinaria de recombinación, con el resultado de que ocurre exclusión alélica del *locus* de cadena β (Sección 7-6). Dado que el gen de la cadena α no está sujeto a exclusión alélica del mismo modo que el gen de la cadena β, pueden ocurrir reordenamientos en ambas copias del *locus* de la cadena α, y los timocitos doblemente positivos pueden expresar dos cadenas α y, por tanto, dos tipos de receptor del linfocito T. Tales linfocitos T pueden experimentar selección positiva a través de la unión de cualquiera de estos receptores, y alrededor de un tercio de todos los linfocitos T α:β maduros portan dos receptores del linfocito T. Pero la proporción de receptores del linfocito T que tienen éxito en la selección positiva es tan pequeña, que la proporción de linfocitos T con dos receptores que pueden ambos ser activados por péptidos presentados por moléculas MHC propias será a lo sumo de 1 o 2%. Así, en casi todos los linfocitos T maduros con dos receptores, uno será no funcional, y para la mayoría de los fines prácticos puede decirse

que los linfocitos T tienen un solo receptor antigénico funcional. Para las inmunoglobulinas, que contienen dos o más cadenas pesadas y ligeras, es esencial la exclusión alélica tanto de los genes de cadena pesada como de los genes de cadena ligera para preservar su integridad funcional (Sección 6-5). La falta de exclusión alélica en el *locus* de la cadena α del receptor del linfocito T no es tan perjudicial porque cada receptor del linfocito T contiene sólo una cadena α.

El proceso por el cual un receptor del linfocito T intenta diferentes cadenas α para hacerse reactivo a una molécula MHC propia es de edición del receptor, análogo al usado por los linfocitos B para cambiar la cadena ligera de sus receptores del linfocito B (Sección 6.12). La diferencia es que el linfocito B utiliza edición del receptor para eliminar la reactividad contra antígenos propios, incluidas moléculas MHC propias, mientras que el linfocito T utiliza edición del receptor para adquirir reactividad hacia moléculas MHC propias.

7-10 La selección positiva determina la expresión del correceptor CD4 o el CD8

La selección positiva no sólo selecciona un repertorio de células capaces de interactuar con los propios alotipos MHC de un individuo, sino que además es fundamental para determinar si un linfocito T doblemente positivo se convertirá en un linfocito T CD4 o CD8. Como resultado de la selección positiva, los timocitos doblemente positivos maduran en células que expresan sólo uno u otro de los dos correceptores. Se les conoce como **timocitos unipositivos**.

Como se vio en el capítulo 5, el correceptor CD4 sólo interactúa con moléculas MHC clase II, y el CD8 sólo interactúa con moléculas MHC clase I. Durante la selección positiva, el linfocito T CD4 CD8 doblemente positivo interactúa a través de su receptor α:β con un complejo péptido:MHC particular. Cuando la molécula MHC interactuante es clase I, se convocan moléculas CD8 a la interacción, y se excluyen las CD4. A la inversa, cuando la molécula MHC que hace la selección es clase II, se convoca CD4 y se excluye CD8 (figura 7-17). Las interacciones específicas entre receptor del linfocito T, correceptor y molécula MHC y la señalización diferencial generada por los dos correceptores, en particular a través de la proteincinasa Lck (Sección 7-7), destinan a la célula al linaje CD4 o al CD8 y detienen la síntesis del otro correceptor. Las células unipositivas inician un programa de expresión génica que dota a los linfocitos T CD4 de la función cooperadora, y a los linfocitos T CD8 de la función citotóxica. Por ejemplo, el factor de transcripción Th-POK es esencial para el desarrollo de linfocitos T CD4 a partir de los timocitos doblemente positivos (figura 7-14).

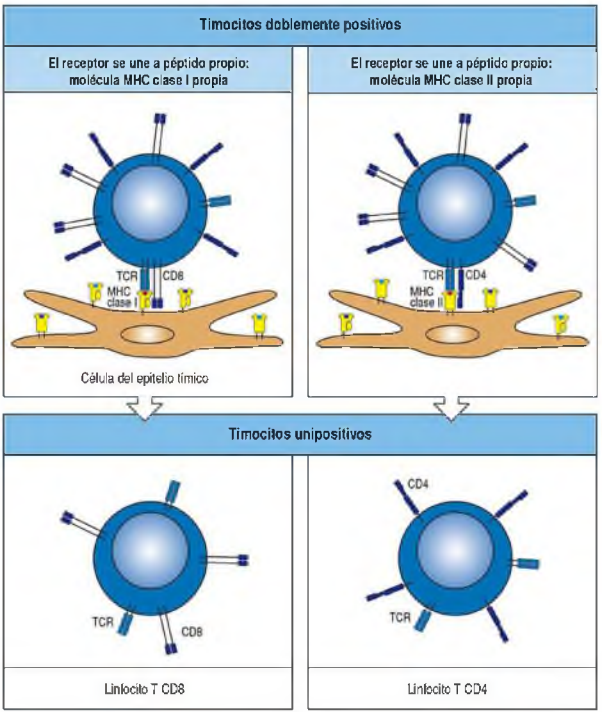


Figura 7-17 La interacción de un linfocito T doblemente positivo con un complejo péptido propio:molécula MHC propia durante la selección positiva determina si el linfocito T se convertirá en una célula T CD4 o CD8. Los recuadros de la izquierda muestran la selección de un linfocito T cuyo receptor (TCR) interactúa con complejos péptido:MHC clase I sobre una célula del epitelio tímico. Los recuadros de la derecha muestran el resultado para una célula que porta un receptor el cual interactúa con complejos péptido: MHC clase II.

La importancia de las moléculas MHC en la selección de correceptor y el desarrollo del linfocito T subsecuente es demostrada por las enfermedades

de inmunodeficiencia humana llamadas **síndromes de linfocitos desnudos**, que se caracterizan por falta de expresión de moléculas MHC clase I o clase II por linfocitos y células del epitelio tímico. Los pacientes sin expresión de MHC clase I tienen linfocitos T CD4 pero no linfocitos T CD8, mientras que los pacientes que carecen de MHC clase II tienen abundancia de linfocitos T CD8 pero sólo unos pocos linfocitos T CD4 anormales.

7-11 Los linfocitos T específicos para antígenos propios se eliminan en el timo por selección negativa

En el capítulo 4 se vio el modo en que los linfocitos B inmaduros cuyos receptores de inmunoglobulina se unen a antígenos propios en la superficie de las células de la médula ósea se eliminan del repertorio por deleción clonal. Un mecanismo similar, llamado **selección negativa**, elimina linfocitos T cuyos receptores antigénicos se unen con demasiada fuerza a los complejos de péptidos propios y moléculas MHC propias presentados por células en el timo. Tales linfocitos T son potencialmente autorreactivos, y si se les permitiera ingresar en la circulación periférica podrían causar daño tisular y enfermedad autoinmunitaria. Mientras que la selección positiva es mediada exclusivamente por células epiteliales en la corteza del timo, la selección negativa puede ser mediada por varios tipos celulares incluidos los timocitos mismos. Sin embargo, las células más importantes responsables de la selección negativa son los macrófagos y las células dendríticas derivados de la médula ósea (figura 7-18). Cuando los receptores de un linfocito T autorreactivo reconocen a las moléculas MHC en una de estas células tímicas especializadas presentadores de antígeno, se induce al linfocito T a experimentar apoptosis. El timocito muerto es entonces fagocitado por macrófagos.

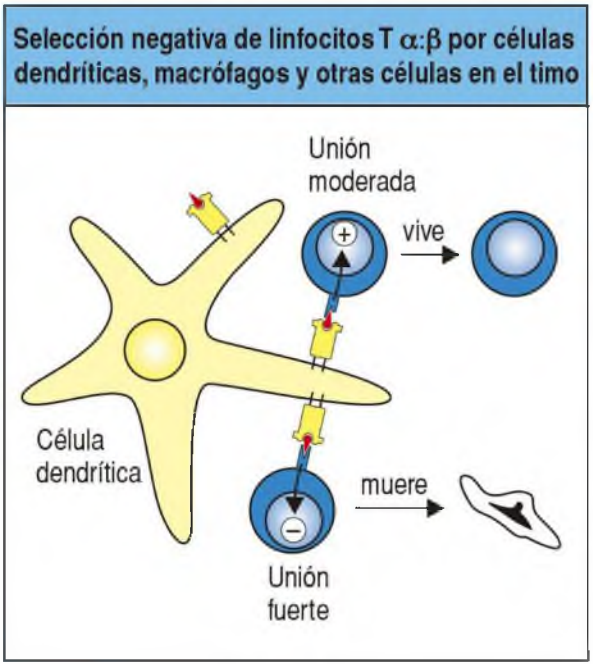


Figura 7-18 Selección negativa de linfocitos T en el timo. Los linfocitos T con un receptor (TCR) que se une con demasiada fuerza a una molécula MHC clase I propia en células dendríticas, macrófagos u otras células en el timo reciben una señal para morir. Los linfocitos T con un receptor que se une moderadamente a una molécula MHC clase I propia en células dendríticas, macrófagos u otras células en el timo, reciben una señal para sobrevivir, madurar y pasar a la circulación periférica.

Los mecanismos de selección positiva y negativa usados por el timo implican ambos la vigilancia de las interacciones entre receptores del linfocito T y péptidos propios unidos a moléculas MHC. Aún queda por

dilucidar el modo en que estas interacciones llevan a los extremos opuestos de muerte celular o proliferación celular. El procesamiento y la presentación de antígenos propios por el epitelio tímico difieren de los que ocurren en otras células de varias maneras, como el uso de la proteasa catepsina L, mientras que otras células utilizan catepsina S. Podrían contribuir las diferencias en la afinidad de interacciones ligando-receptor y el tipo de vías de señalización que se activan.

7-12 En el timo se expresan proteínas específicas de tejido y participan en la selección negativa

Las moléculas MHC expresadas por células dendríticas y macrófagos en el timo presentan péptidos derivados de todas las proteínas producidas por esas células y otras a las que fagocitan, así como proteínas solubles captadas de los líquidos extracelulares. La selección negativa eliminará linfocitos T específicos para esos autoantígenos, lo cual incluye las proteínas que se expresan de modo ubicuo. Para extender la selección negativa a proteínas que son específicas de uno o unos pocos tipos celulares, como la insulina, que sólo es producida por las células β del páncreas, un factor de transcripción llamado **regulador autoinmune (AIRE)** hace que varios cientos de estos genes específicos de tejido sean transcritos por una subpoblación de células epiteliales en la médula del timo. La presencia de pequeñas cantidades de estas proteínas específicas de tejido en el timo significa que los péptidos derivados de estas proteínas pueden unirse a moléculas MHC clase I para formar complejos que participan en la selección negativa del repertorio de linfocitos T. AIRE se descubrió como resultado de los síntomas presentados por niños que carecían de un gen *AIRE* funcional. En estos pacientes, los linfocitos T específicos para antígenos específicos de tejido no se eliminan por selección negativa y se les permite madurar e ingresar en la circulación periférica. Aquí atacan células en una variedad de tejidos, y producen una enfermedad autoinmunitaria de amplio espectro conocida como **poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica (APECED)** o síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1.

La selección negativa en el timo produce la llamada tolerancia central en el repertorio de linfocitos T (Sección 7-11). También existen mecanismos de tolerancia periférica los cuales impiden la activación de linfocitos T autorreactivos que eluden la selección negativa en el timo e ingresan en la circulación periférica. Como en el caso de los linfocitos B, uno de tales mecanismos consiste en hacer anérgico al linfocito T autorreactivo (Sección 6-13). En términos generales, un linfocito T fuera del timo que encuentra un antígeno propio en ausencia de infección recibirá señales que lo hacen desactivarse, o activarse brevemente y luego morir; este último mecanismo se denomina muerte celular inducida por activación. En pacientes que carecen de AIRE, los mecanismos de la tolerancia periférica son abrumados por el número inusualmente grande de linfocitos T autorreactivos que ingresan en la circulación periférica.

7-13 Los linfocitos T CD4 reguladores comprenden un linaje distinto de linfocitos T CD4

Hasta el momento, en este libro sólo se han considerado las funciones cooperadoras de los linfocitos T CD4, que impulsan la respuesta inmunitaria a la infección al activar macrófagos y linfocitos B. Otra función realizada por un linaje distinto de linfocitos T CD4 es suprimir la respuesta de linfocitos T CD4 autorreactivos a sus autoantígenos específicos: a pesar de la selección negativa y la actividad de AIRE, los linfocitos T CD4 autorreactivos están presentes en la circulación de todas las personas, incluso las más sanas. Los miembros de este subgrupo de linfocitos T CD4 se denominan **linfocitos T CD4 reguladores** o simplemente **linfocitos T reguladores (Treg)**. Éstos tienen receptores del linfocito T específicos para antígenos propios y se distinguen de otros linfocitos T CD4 por la expresión de CD25 en la superficie celular y el uso único de una proteína represora de la transcripción llamada FoxP3. Al hacer contacto con antígenos propios presentados por moléculas MHC clase II, los linfocitos T reguladores no proliferan, sino que reaccionan suprimiendo la proliferación de linfocitos T vírgenes que reaccionan a antígenos propios presentados en la misma célula presentadora de antígeno (figura 7-19). Estos efectos supresores requieren del contacto entre los dos linfocitos T y la secreción de citocinas que inhiben la activación y diferenciación de linfocitos T efectores. Aunque alguna vez fue tema de controversia, esta forma activa de tolerancia mediada por linfocitos T cooperadores ahora se considera uno de los principales mecanismos para proteger la integridad de los tejidos y órganos del cuerpo. Aún está por definirse la base para la selección y el desarrollo de este linaje de linfocitos T CD4 en el timo.

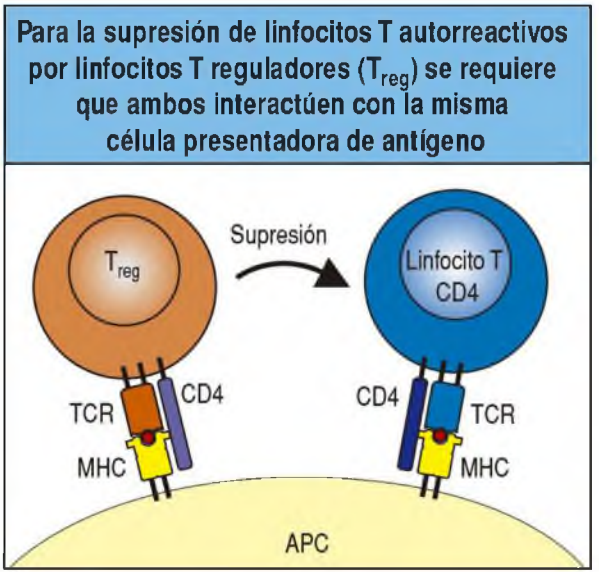


Figura 7-19 Los linfocitos T CD4 reguladores autorreactivos impiden la proliferación de linfocitos T CD4 autorreactivos. La supresión de un linfocito T CD4 autorreactivo por un linfocito T regulador (Treg) depende de la interacción de ambas células con la misma célula presentadora de antígeno (APC).

7-14 Los linfocitos T experimentan ulterior diferenciación en tejidos linfáticos secundarios después de encontrarse con antígeno

Sólo una pequeña fracción de los linfocitos T α:β sobreviven a la carrera de obstáculos de la selección positiva y negativa y salen del timo como linfocitos T vírgenes maduros. Como los linfocitos B maduros, estos linfocitos T maduros recirculan por los tejidos del cuerpo, y pasan de la sangre a tejidos linfáticos secundarios, de aquí a la linfa y de vuelta a la sangre. Los linfocitos T maduros viven más que los linfocitos B maduros y, en ausencia de su antígeno específico, continúan circulando por algunos años.

Las zonas ricas en linfocitos T de los tejidos linfáticos secundarios constituyen sitios especializados en que los linfocitos T vírgenes son activados por sus antígenos específicos. El encuentro con antígeno provoca las fases finales del desarrollo y la diferenciación de los linfocitos T: los linfocitos T maduros se dividen y diferencian en linfocitos T efectores, algunos de los cuales permanecen en los tejidos linfáticos mientras que otros migran a sitios de infección.

A diferencia de los linfocitos B, que sólo tienen un estado diferenciado terminalmente –la célula plasmática secretora de anticuerpo–, existen varios tipos distintos de linfocitos T efectores. Al ser activados por antígeno, los linfocitos T CD8 se convierten en linfocitos T citotóxicos activados, mientras que los linfocitos T CD4 pueden ser linfocitos T reguladores y diversos tipos de células cooperadoras que se han diferenciado bajo la influencia de diferentes combinaciones de citocinas. El tipo de linfocito T CD4 efector que predominará depende de la naturaleza del patógeno y del tipo de inmunorreacción que se requiere para eliminarlo (véase el capítulo 5).

Resumen

Una vez que un timocito en desarrollo expresa un receptor α:β y CD4 o CD8 en su superficie, experimenta dos tipos de selección –positiva y negativa–; ambos implican la prueba de las interacciones del receptor con los complejos de péptidos propios unidos a moléculas MHC propias en la superficie de las células tímicas. La selección positiva es responsabilidad de células epiteliales en la corteza del timo. Los timocitos doblemente positivos cuyos receptores se unen a complejos péptido propio:molécula MHC propia en esas células continúan su maduración. Durante la selección positiva los genes de la cadena α continúan reordenándose, permitiendo al linfocito T intentar la formación de diferentes receptores a fin de encontrar alguno que se una a moléculas MHC propias. A pesar de esta edición de receptor, la vasta mayoría de los timocitos doblemente positivos fallan en la selección positiva y mueren por apoptosis. La clase de molécula MHC que impulsa la selección positiva determina cuál correceptor –CD4 o CD8– se mantiene en el linfocito T unipositivo.

La selección negativa es efectuada por otras células del timo, de las cuales las más importantes son células dendríticas y macrófagos, que provienen de progenitoras de la médula ósea. La selección negativa elimina células autorreactivas cuyos receptores se unen con fuerza a un complejo péptido propio:MHC propio, con lo que se ayuda a crear un repertorio de linfocitos T maduros que no reaccionen con los complejos péptido:MHC de células sanas normales. Muchas proteínas específicas de tejido también se expresan en una subpoblación de células del epitelio tímico, lo cual mejora la eficiencia de la selección negativa. Habiendo sobrevivido a la selección positiva y a la negativa, los linfocitos T ahora maduros salen del timo en la sangre y circulan por los órganos linfáticos secundarios, donde encuentran antígeno no propio, ajeno o extraño. Al ser activados por antígeno se diferencian más en linfocitos T efectores de diversos tipos.

Los linfocitos T autorreactivos que evitan la selección negativa y entran en la circulación periférica experimentan anergia al hacer contacto con autoantígeno o son suprimidos activamente por linfocitos T reguladores.

Resumen del capítulo 7

En el timo se desarrollan tres tipos funcionalmente distintos de linfocitos T a partir de una progenitora común que proviene de la médula ósea. Un tipo de linfocito T expresa receptores γ:δ y no se restringe al reconocimiento de antígenos peptídicos presentados por moléculas MHC. Los otros dos tipos de linfocito T expresan receptores α:β y se distinguen por los correceptores que expresan –CD4 o CD8– y la clase de molécula MHC a la cual se restringen sus receptores. La asignación al linaje ya sea γ:δ o al α:β de linfocitos T es determinado por el par de *locus* de receptor del linfocito T que primero se reordena exitosamente. Las fases ulteriores del desarrollo tímico corresponde sólo a linfocitos **T** α:β. Sobre el repertorio primario de receptores del linfocito T producido por reordenamiento génico actúa tanto la selección positiva como la negativa para producir un repertorio funcional de linfocitos T vírgenes maduros cuyos receptores pueden ser activados por péptidos procedentes de patógenos presentados por moléculas MHC propias, pero no por los péptidos propios derivados de los constituyentes normales del cuerpo. La selección positiva prueba la capacidad de los receptores del linfocito T α:β para interactuar con moléculas MHC propias expresadas en la superficie de las células del timo. Los timocitos con receptores que interactúan con complejos péptido propio:MHC propio reciben la señal de continuar su maduración. La selección negativa elimina entonces aquellas células cuyos receptores interactúan intensamente con complejos péptido propio:MHC propio. La pequeña fracción de timocitos que sobreviven tanto a la selección positiva como a la negativa salen del timo para convertirse en linfocitos T α:β circulantes maduros. Estas fases del desarrollo del linfocito T se resumen en la figura 7-20.

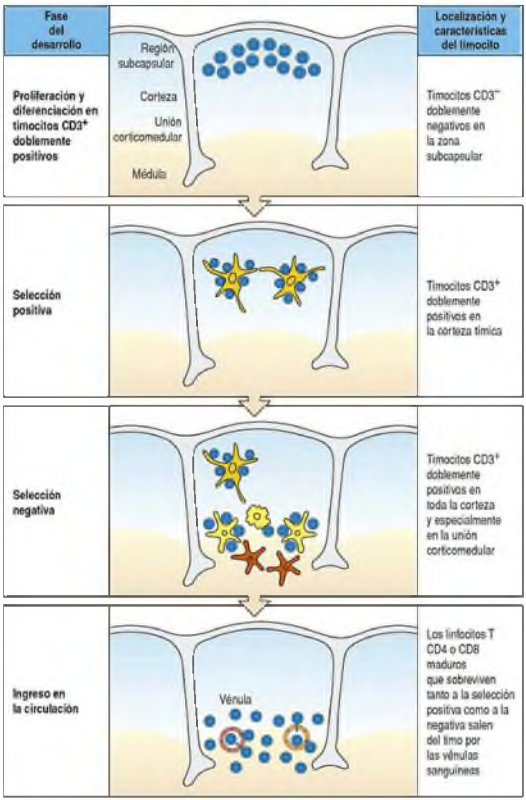


Figura 7-20 Los linfocitos T se desarrollan en el timo en una serie de etapas. En la primera fase, las progenitoras de timocitos entran en el timo desde la sangre y migran a la región subcapsular. En esta etapa no expresan el receptor antigénico, el complejo CD3 ni los correceptores CD4 y CD8, y se conocen como timocitos doblemente negativos (recuadro superior). Estas células proliferan y comienzan a reordenar sus genes β, γ y δ del receptor del linfocito T, lo cual lleva a la producción

de células γ:δ y de células que expresan el receptor del prelinfocito T. La estimulación a través de éste lleva a la proliferación celular y la expresión de los correceptores CD4 y CD8, lo cual da por resultado células doblemente positivas. A medida que las células maduran, se mueven más profundamente en el timo. En la segunda fase del desarrollo, los timocitos doblemente positivos reordenan sus genes de la cadena α, expresan un receptor del linfocito T α:β y el complejo CD3, y se hacen sensibles a la interacción con complejos péptido propio:molécula MHC propia. Las células doblemente positivas experimentan selección positiva en la corteza tímica a través de contacto íntimo con células del epitelio cortical (segundo recuadro). Durante la selección positiva comienza a ocurrir la correspondencia entre la especificidad del receptor por MHC y las moléculas de correceptor, lo que con el tiempo lleva a linfocitos T CD4 o CD8 unipositivos. En la tercera fase del desarrollo, las células doblemente positivas experimentan selección negativa en busca de autorreactividad. Se piensa que la selección negativa es más estricta en la unión corticomedular, donde los timocitos casi maduros encuentran una alta densidad de células dendríticas (tercer recuadro). Los timocitos que sobreviven tanto a la selección positiva como a la negativa salen del timo en la sangre como linfocitos T CD4 o CD8 unipositivos maduros y pasan a la circulación (recuadro inferior).

El desarrollo de los linfocitos T produce varios tipos distintos de células T y es por tanto más complicado que el desarrollo de los linfocitos B. También es considerablemente más dispendioso de células. La vasta mayoría de los timocitos en desarrollo mueren sin haber realizado una tarea útil, y sólo un pequeño porcentaje de los timocitos cumplen los estrictos requisitos de la selección y salen del timo para pasar a la circulación. Mientras que la médula ósea recambia continuamente el repertorio de linfocitos B durante todo el lapso de vida de una persona, el timo trabaja principalmente durante la juventud, cuando acumula un repertorio de linfocitos T que pueden usarse durante toda la vida. La diferencia podría reflejar la magnitud de la inversión que el cuerpo invierte en el desarrollo de cada linfocito T útil, y los ahorros que se harán al desactivar el timo de manera gradual con la edad.

Preguntas

7-1 ¿Cuál de los siguientes describe la trayectoria del desarrollo para los linfocitos T?

a. Timo → médula ósea → bazo
b. Timo → médula ósea → timo
c. Médula ósea → timo → ganglios linfáticos
d. Ganglios linfáticos → timo → bazo
e. Médula ósea → ganglios linfáticos → timo

7-2 ¿Cuál de los siguientes enunciados es falso en relación con el desarrollo de los linfocitos T?

a. Pueden ocurrir reordenamientos γ y δ a dos diferentes etapas, una vez en la etapa asignada doble negativa y de nuevo en la etapa no asignada doble positiva
b. Si el reordenamiento de la cadena α es exitoso, sigue siendo posible producir un linfocito T γ:δ asignado
c. Ni las cadenas γ ni las δ se relacionan con pTα
d. El desarrollo del linfocito T está sesgado a favor del compromiso del linaje α:β
e. Puede hacerse un máximo de cuatro intentos para producir una cadena β funcional debido a que hay dos genes Cβ y segmentos Dβ y Jβ relacionados por locus de cadena β
f. Los linfocitos T γ:δ no están sujetos a un proceso de selección positivo o negativo en el timo

7-3 ¿Cuál de los siguientes enunciados relacionados con los linfocitos T γ:δ es incorrecto? (Elija todos los que apliquen).

a. No requieren proteínas CD3 para expresión en la superficie celular de sus receptores de antígenos
b. Abarcan una subpoblación minoritaria de linfocitos T
c. Reordenan sus genes de receptor de antígeno en la periferia
d. No emparejan las cadenas γ o δ con pTα en ninguna etapa de su trayecto de desarrollo
e. Se originan del mismo precursor derivado de médula ósea que da origen a los linfocitos T α:β

7-4 Un adulto que se ha sometido a una timectomía tendrá un repertorio de linfocitos T que _____.

a. Se parece al de un paciente con síndrome de DiGeorge
b. Es independiente de MHC
c. Es dominado por linfocitos γ:δ
d. No logra proporcionar inmunidad protectora de linfocitos T
e. Es autorrenovable y de larga vida y no requiere de su restitución por el timo

7-5 Durante las etapas tempranas del desarrollo de los linfocitos α:β en el timo, hay dos puntos de verificación clave con los que debe cumplirse para permitir la progresión del desarrollo de los linfocitos T. Explique qué ocurre en cada punto de verificación.

7-6 Empareje el término de la Columna A con su descripción correcta en la Columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Th-POK	1. Cadena β/ pTα:cadena β/pTα
b. Notch1	2. Facilita la expresión de genes específicos de tejido en el epitelio tímico.
c. Superdímero	3. Factor de transcripción requerido para el desarrollo de linfocitos T CD4 de tipocitos doble positivos
d. FoxP3	4. Facilita la expresión de genes requerida para el desarrollo de linfocitos T
e. AIRE	5. Proteína represora transcripcional de linfocitos T regulatorios

7-7 Ocurre selección positiva en el/la _____ y afecta a los timocitos _____.

a. Corteza; doble positivos
b. Corteza; doble negativos
c. Médula; doble positivos
d. Médula; doble negativos
e. Médula; con progenitores no comprometidos

7-8 ¿Cuál de los siguientes enunciados sobre el reordenamiento sucesivo de receptores de linfocitos T α:β es correcto? (Elija todos los que apliquen)

a. El reordenamiento no productivo al locus Cβ1 puede ser rescatado por un segundo reordenamiento al locus Cβ2
b. El reordenamiento no productivo al locus Cβ2 puede ser rescatado por un segundo reordenamiento al locus Cβ1
c. Los reordenamientos no productivos entre Vα y Jα pueden ser rescatados por un segundo reordenamiento entre los segmentos Vα hacia arriba y Jα hacia abajo
d. Cuando una cadena α pasa por un reordenamiento sucesivo de genes, los segmentos génicos reordenados no productivos involucrados se borran
e. El *locus* de la cadena δ se borra de forma permanente como un círculo extracromosómico cuando el gen de la cadena α se reordena

7-9 Durante la selección positiva, si la molécula MHC de selección es clase I, entonces

a. Se detiene la expresión génica de CD8
b. El timocito se compromete al linaje CD8
c. Ocurre el reordenamiento continuado de la cadena α en el otro *locus* para producir un linfocito T maduro con dos receptores
d. El timocito se diferencia en un linfocito T CD4
e. Se fomenta la expresión génica de CD4

7-10 La restricción de MHC se describe mejor como

a. Eliminación de timocitos que portan receptores de linfocitos T que son incapaces de interactuar con las moléculas auto-MHC
b. Supervivencia y proliferación preferencial de los timocitos que sobreviven a la selección negativa
c. Reconocimiento de linfocitos T de un antígeno peptídico sólo cuando está unido a una forma particular de molécula MHC
d. Un estado de falta de respuesta a un antígeno peptídico
e. Una alteración en que ya sea las moléculas MHC de clase I o las de clase II no se expresan en las células

7-11 Empareje el término en la Columna A con su descripción correcta en la Columna B.

Columna A	Columna B
a. Edición del receptor de linfocito T	1. Ausencia de ya sea linfocitos T CD4 o linfocitos T CD8 en la circulación
b. Selección positiva	2. Eliminación de timocitos autorreactivos
c. Síndrome de linfocitos desnudos	3. Reordenamiento continuo de gen de cadena a hasta que se genere un receptor funcional de linfocitos T
d. Selección negativa	4. Selección de repertorio de linfocito T con base en la interacción con los alotipos MHC del individuo
e. Restricción de MHC	5. Activación de un linfocito T sólo si una molécula MHC apropiada presenta un péptido antigénico

7-12 Si un receptor de linfocito T en un timocito doble positivo se une a un complejo autopéptido:auto-MHC clase I con una baja afinidad, el resultado es

a. Selección negativa y apoptosis
b. Proliferación celular
c. Reacomodo del segundo *locus* de cadena β
d. Selección positiva de un linfocito T CD4
e. Selección positiva de un linfocito T CD8

7-13 La expresión de moléculas MHC clase II se restringe a un pequeño número de tipos celulares.

A. ¿Qué tipo de células son estas?
B. ¿Cuál de estos tipos celulares pueblan el timo o circulan a través de él y qué función desempeñan en la mediación de la selección positiva, negativa o ambas?
C. ¿Puede explicar por qué sería deletéreo para las células no circulantes que pueblan estos tejidos y glándulas expresar moléculas MHC clase II?

7-14 Por lo general, en individuos sanos y en ausencia de infección, un linfocito T virgen maduro que encuentra un autoantígeno fuera del timo puede _____. (Elija todos los que apliquen).

a. Inducir un ataque autoinmunitario sobre la célula que presenta ese antígeno
b. Ser suprimido por un linfocito T regulatorio
c. Ser sometido a la muerte celular inducida por activación
d. Volverse anérgico
e. Seguir reordenando sus genes de cadena α

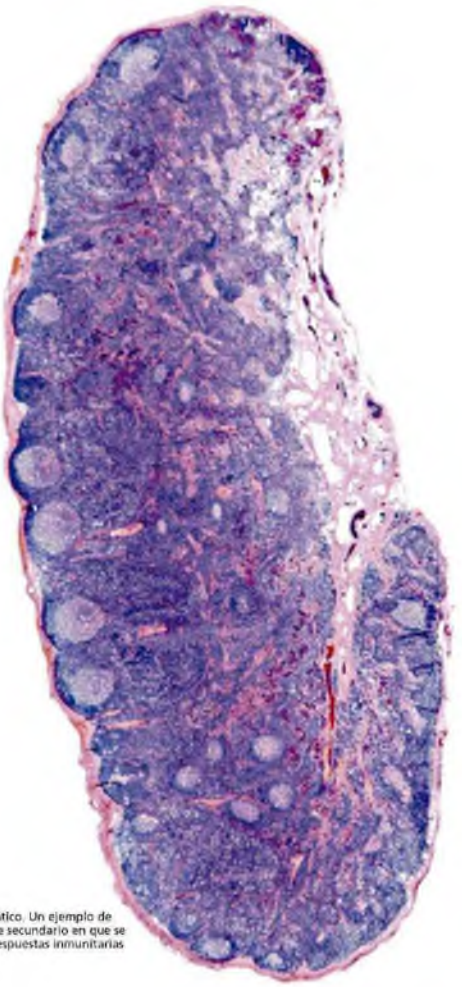
7-15 Todas las siguientes son características de los linfocitos T regulatorios, excepto

a. Expresan CD25
b. Facilitan la proliferación de linfocitos T vírgenes que interactúan con la misma célula presentadora de antígeno
c. Expresan CD4
d. Expresan el represor transcripcional FoxP3
e. Expresan receptores de linfocitos T con restricción de MHC clase II específicos para el autoantígeno

7-16 Raquel Beltrán y sus padres emigraron de México a Estados Unidos cuando tenía seis meses de edad. A partir de los dos años de edad, Raquel experimentó candidosis mucocutánea crónica que afectaba su boca, piel y uñas, la cual se trató con éxito con tratamiento antimicótico superficial en los brotes. Un episodio grave de candidosis esofágica a los cinco años de edad requirió de tratamiento sistémico con ketoconazol. Al momento las pruebas hematológicas revelaron cifras normales de linfocitos B y T y concentraciones normales de IgM, IgG e IgA, pero concentraciones bajas de calcio y hormona paratiroidea. Se hizo un diagnóstico de hipoparatiroidismo, el cual se maneja con complementos de calcio y vitamina D. Después de su cumpleaños número 13, Raquel comenzó a experimentar episodios de mareo al ponerse de pie (hipotensión ortostática), se quejó de pérdida del apetito y de no tener mucha energía, y de perder peso. Las pruebas de laboratorio mostraron menores concentraciones de hormonas suprarrenales y se estableció un diagnóstico de enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal crónica). Se inició un esquema de tratamiento con prednisona. El endocrinólogo sospechó una enfermedad hereditaria conocida como poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica (APECED), que explicaría sus antecedentes médicos. Le dijo a los padres de Raquel que debía ser vigilada estrechamente ante cambios futuros en su estado médico

debido al riesgo elevado de desarrollar manifestaciones autoinmunitarias adicionales. La causa subyacente de esta enfermedad es

a. Sobreexpresión del regulador autoinmunitario AIRE
b. Una alteración en el desarrollo de la tolerancia inmunitaria normal
c. Una deficiencia en la función de los linfocitos B que conducen a susceptibilidad a numerosas infecciones oportunistas
d. Deficiencia de ligando CD40
e. Síndrome de DiGeorge



El ganglio linfático. Un ejemplo de órgano linfoide secundario en que se producen las respuestas inmunitarias adaptativas.

Capítulo 8

Inmunidad mediada por linfocitos T

En el capítulo 7 se comentó que los linfocitos T se desarrollan en el timo para dar origen a una población diversa y altamente seleccionada de linfocitos T vírgenes maduros. Estas células longevas circulan en la sangre y el sistema linfático, y pasan por órganos y tejidos linfáticos secundarios donde pueden encontrar su antígeno específico y ser activados. Las células dendríticas transportan patógenos y sus antígenos de los sitios de infección a las áreas del linfocito T del ganglio linfático que drena. Cuando un receptor de linfocitos T reconoce el complejo de un antígeno peptídico y una molécula MHC en una célula dendrítica, activa al linfocito T, que a su vez pasa por etapas de proliferación y diferenciación para convertirse en una clona de linfocitos T efectores. Los linfocitos T efectores tienen una función y fenotipo diversos. Algunos permanecen en el tejido linfoide secundario para ayudar a los linfocitos B a convertirse en células productoras de anticuerpos; otros viajan a sitios de infección donde funcionan en diversas formas para poner fin a la infección.

En la primera parte de este capítulo se considera lo que ocurre cuando un linfocito T virgen encuentra por primera vez a su antígeno específico y se le indica que se divida, prolifere y se diferencie en una célula efectora. Este proceso de **activación del linfocito T** es la primera fase de una respuesta inmunitaria adaptativa primaria. Las funciones del linfocito T efector se examinan con más detalle en la segunda parte del capítulo. Los linfocitos T CD8 activados inevitablemente se convierten en linfocitos T citotóxicos que destruyen a las células blanco infectadas con patógenos. Los linfocitos T CD4 activados se convierten en linfocitos efectores que se subdividen en cinco subtipos funcionales distintos. Lo que los subtipos tienen en común es la secreción de citocinas que activan o suprimen otras células del sistema inmunitario. Debido a que la función principal de los linfocitos T CD4 efectores es ayudar a otras células a adquirir y ejercer sus funciones efectoras, a menudo se les llama **linfocitos T cooperadores**.

Activación de linfocitos T vírgenes por el antígeno

Si el patógeno infeccioso resiste con éxito la respuesta inmunitaria innata, entonces entra en juego la respuesta inmunitaria adaptativa con la activación de los linfocitos **T**. Esto requiere unir el pequeño número de linfocitos T vírgenes específicos para el patógeno en la circulación con los antígenos del patógeno. Estos encuentros tienen lugar en la microanatomía única del tejido linfoide secundario. En esta parte del capítulo se analiza la activación de los linfocitos T vírgenes por las células dendríticas dentro de los tejidos linfoides secundarios y su diferenciación en varios tipos de linfocitos T efectores. Esto implica la selección de linfocitos T que atacarán al patógeno y la supresión de los linfocitos **T** que pueden volcarse contra el cuerpo humano. Una vez activados, algunos tipos de linfocitos T efectores viajan al tejido infectado para tomar su lugar en la primera línea de defensa y otros permanecen en los tejidos linfoides para seguir desarrollando más armamento. En términos generales, esta primera fase de la respuesta inmunitaria primaria produce grandes cantidades de linfocitos T efectores que están listos para combatir al patógeno invasor pero son tolerantes con los autoantígenos.

8.1 Las células dendríticas llevan antígenos desde los sitios de infección hacia los tejidos linfáticos secundarios

El sistema inmunitario no inicia las respuestas inmunitarias adaptativas en los innumerables sitios distintos del cuerpo donde pueden ocurrir infecciones. En cambio, su estrategia es capturar algunos de los patógenos y secuestrarlos en el tejido linfoide secundario, que es un ambiente dedicado a la generación de respuestas inmunitarias adaptativas. Para esta estrategia son fundamentales las células dendríticas mieloides, que capturan a los microorganismos y sus antígenos en el sitio de infección, los transportan al tejido linfoide secundario y los presentan a los linfocitos T vírgenes. Esta secuencia de eventos es esencialmente la misma siempre que ocurre una infección. La respuesta de los linfocitos T a las infecciones de la piel y de otros tejidos periféricos tiene lugar en los ganglios linfáticos que drenan (figura 8-1). Las infecciones hematológicas estimulan las respuestas de los linfocitos T en el bazo, en tanto que las infecciones en el tejido mucoso, como las vías respiratorias, gastrointestinales y reproductivas, tienen lugar en los tejidos linfoides asociados a mucosas. En cada uno de los tejidos linfoides secundarios ocurre una secuencia similar de eventos, que se ilustrará a lo largo de este capítulo, mediante una respuesta a la infección dentro del ganglio linfático causada por una herida en la piel.

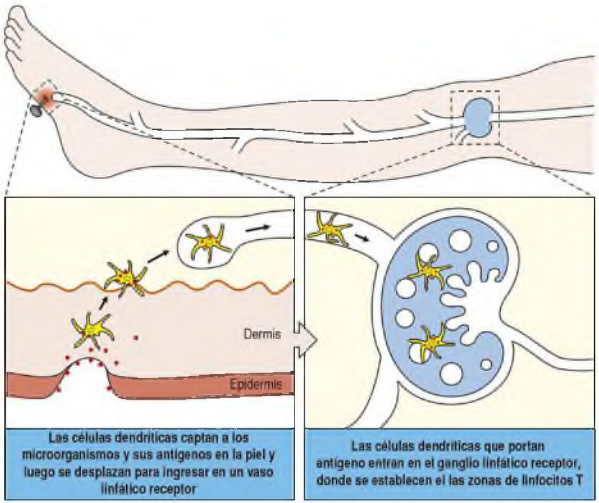


Figura 8-1. Las células dendríticas captan a los microorganismos y sus antígenos en el sitio de la herida e infección en la piel y los transportan al ganglio linfático para llevar a cabo la presentación a los linfocitos T vírgenes. Las células dendríticas en la piel son inmaduras y se especializan en la captación de patógenos y sus antígenos (puntos rojos). En su migración al ganglio linfático, se asientan en las áreas del linfocito T y se diferencian en células dendríticas maduras que se especializan en activar los linfocitos T vírgenes. Las células dendríticas inmaduras en la piel, también conocidas como células de Langerhans, se distinguen a nivel morfológico por sus gránulos de Birbeck (no se muestran), que son parte del sistema de vesículas endosómicas.

El movimiento de una célula dendrítica desde un sitio cutáneo de infección hasta un ganglio linfático se acompaña de cambios en las moléculas de la superficie de la célula dendrítica, funciones y morfología (figura 8-2). Mientras que las células dendríticas de los tejidos trabajan activamente en la captura, captación y procesamiento de antígenos, pierden estas propiedades al moverse a un órgano linfoide secundario, aunque ganan la capacidad de activar los linfocitos T vírgenes. Las células dendríticas en la piel y otros tejidos periféricos se denominan **células dendríticas inmaduras**, mientras que las que se encuentran en los ganglios linfáticos

son las **células dendríticas maduras** o **células dendríticas activadas**. Tras la maduración, las prolongaciones digitiformes llamadas dendritas (de donde toman su nombre estas células) se tornan altamente intrincadas, lo cual facilita la extensa interacción con linfocitos T en la corteza del ganglio linfático. Consistente con su dedicación a las respuestas de los linfocitos T, las células dendríticas se limitan a la parte más externa de la corteza del ganglio linfático, donde se congregan los linfocitos T vírgenes.

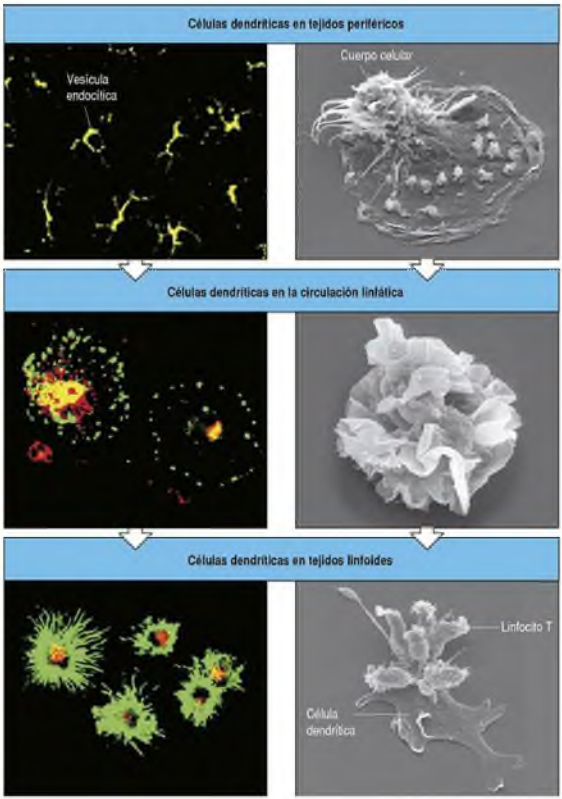


Figura 8-2. La maduración de las células dendríticas se relaciona con cambios en la forma y la función. En estas imágenes de células dendríticas en tejido periférico (recuadros superiores), linfa (recuadros intermedios) y un ganglio linfático (recuadros inferiores), los recuadros de la izquierda son micrografías de fluorescencia de varias células con moléculas de MHC clase II teñidas de verde y una proteína lisosómica teñida de rojo, y los recuadros de la derecha son micrografías de barrido

electrónico de células individuales. El cuerpo de la célula dendrítica es claramente visible en el recuadro superior derecho, pero en el recuadro superior izquierdo los cuerpos celulares son difíciles de discernir. La tinción en amarillo muestra vesículas endocíticas dentro de las dendritas que contienen tanto moléculas MHC clase II como proteínas lisosómicas: la combinación de las tinciones roja y verde produce el color amarillo. La morfología de las células dendríticas cambia cuando éstas se activan y pasan a la linfa, como se muestra en los recuadros intermedios. La fagocitosis ha cesado, un cambio que se indica en el recuadro intermedio izquierdo por la separación parcial de la tinción verde de las células MHC clase II respecto de la tinción roja de la proteína lisosómica. Esto indica que las moléculas MHC clase II cargadas de péptido están saliendo de las vesículas endocíticas para ir a la superficie celular. Al llegar a la zona de linfocitos T de un ganglio linfático (recuadros inferiores), las células dendríticas ahora maduras se concentran en la presentación de antígeno y la estimulación de linfocitos T en vez de la captación y el procesamiento de antígenos. Aquí las moléculas MHC clase II, que se encuentran en alta densidad en la superficie de las numerosas dendritas, están completamente separadas de la proteína lisosómica en las vesículas intracelulares. Micrografías cortesía de I. Mellman, P. Pierre y S. Turley.

Los macrófagos están presentes a lo largo de la corteza y la médula del ganglio linfático y realizan funciones complementarias a las que tienen las células dendríticas. Si bien las células dendríticas se enfocan en activar los linfocitos T vírgenes, los macrófagos son responsables de eliminar a los patógenos y degradar sus productos de la linfa aferente que llega por parte de la infección. Esta filtración de linfa mediada por el macrófago es altamente eficaz y fundamental, pues evita que los microorganismos infecciosos pasen a través del ganglio linfático y puedan acceder a la sangre a través de la linfa eferente (véase la figura 1-20, p. 21). De esta forma, los macrófagos del ganglio linfático evita que las infecciones se extiendan a la sangre y se vuelvan tanto sistémicas como una amenaza para la vida. Otra función única que desempeñan los macrófagos en el ganglio linfático es eliminar los muchos linfocitos designados para morir por apoptosis en el curso de la producción de grandes cantidades de linfocitos T y B efectores específicos de antígeno.

8-2 Las células dendríticas son capaces y versátiles para procesar antígenos de patógenos

Para activar a los linfocitos T vírgenes, las células dendríticas deben presentar péptidos derivados de patógenos en las moléculas MHC clase II. Para este fin, las células dendríticas tienen diversos receptores endocíticos y de señalización que reconocen los componentes de los patógenos y contribuyen a la inmunidad innata. La endocitosis mediada por receptor se emplea para capturar las partículas de bacterias y virus del líquido extracelular y marcarlos para ser procesados en los lisosomas. Este mecanismo de internalización también se conoce como **micropinocitosis** debido a que implica la internalización de pequeños volúmenes de líquido extracelular. La **macropinocitosis,** que consiste en la ingestión no específica de grandes volúmenes de líquido extracelular, se utiliza para capturar a los patógenos que no son reconocidos por ningún receptor endocítico. Los antígenos capturados por estas dos vías entran al sistema endosómico, donde se procesan en pequeños péptidos, se cargan en las moléculas MHC clase II de las células dendríticas y se presentan en los linfocitos T CD4 vírgenes (véase la figura 5-27, p. 134) (figura 8-3).

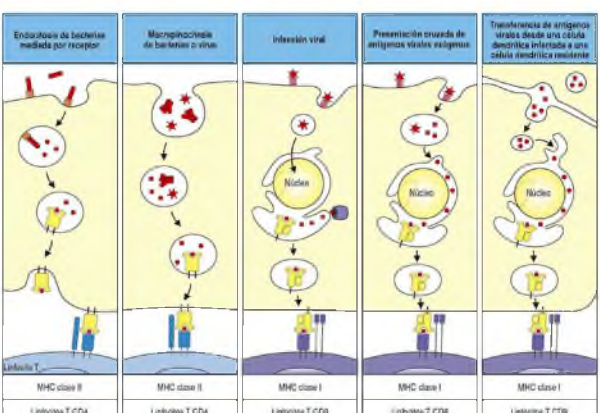


Figura 8-3. Las células dendríticas utilizan varias vías para procesar y presentar antígenos proteínicos. Los antígenos son captados por fagocitosis o macropinocitosis y llevados a vesículas endocíticas para su presentación por moléculas MHC clase II a linfocitos T CD4 (dos primeros recuadros). La infección viral de la célula dendrítica lleva péptidos procesados en el citosol al retículo endoplásmico para su presentación por moléculas MHC clase I a linfocitos T CD8 (tercer recuadro). Las partículas virales captadas por las vías "clase II" de fagocitosis y macropinocitosis pueden ser llevadas al citosol para procesamiento y presentación a linfocitos T CD8 por MHC clase I (cuarto recuadro). Se sabe poco del mecanismo de esta presentación cruzada. Por último, los antígenos captados por una célula dendrítica pueden ser llevados a una segunda célula dendrítica para su presentación por moléculas MHC clase I a linfocitos T CD8 (quinto recuadro).

Durante algunas infecciones virales, las propias células dendríticas se infectan y elaboran proteínas virales que se procesan en péptidos que entran en el retículo endoplásmico y se presentan en las moléculas MHC clase I (véase la figura 5-27, p.134). Si la infección no es letal para las células dendríticas, pueden llevar el virus al ganglio linfático y activar los linfocitos T CD8 vírgenes específicos del virus. Incluso si el virus no destruye las células, las células dendríticas infectadas pueden de todos modos alcanzar el tejido linfoide secundario, pero al estar infectadas no son capaces de activar a un linfocito T. En estos casos, los virus liberados de las células dendríticas moribundas pueden infectar a las células dendríticas que residen en el ganglio linfático. Estas células dendríticas recién infectadas pueden entonces presentar antígenos virales en sus moléculas MHC clase I y activar a los linfocitos T CD8 vírgenes. Para aquellos virus que no infectan a las células dendríticas, se utiliza una presentación cruzada para estimular la respuesta de linfocitos T CD8. Las células dendríticas pueden captar y degradar a las partículas virales mediante la vía endocítica y después transferir los péptidos derivados de virus a la vía exocítica para la presentación cruzada por moléculas MHC clase I (véase la sección 5-15).

Las células dendríticas transportan todos los receptores tipo Toll excepto TLR9, haciéndolos altamente sensibles a la presencia de todo tipo de patógenos (véase el capítulo 3). Las señales de los receptores tipo Toll cambian el patrón de la expresión génica en una célula dendrítica, lo que conduce a la activación celular. Un efecto de la activación es aumentar la eficiencia con la que se captan los antígenos, se procesan y se presentan por las moléculas MHC clase II. La activación también implica la aparición de CCR7 en la superficie de la célula dendrítica, el receptor para la quimiocina CCL21 elaborado en el tejido linfoide secundario. Las

señales inducidas por la interacción de CCL21 con CCR7 hacen que las células dendríticas cargadas con patógenos migren y entren al tejido del ganglio linfático. Estas señales también inducen la maduración de las células dendríticas, de modo que para el momento en que llegan al tejido linfoide ya no captan y procesan antígenos. En lugar de ello, se concentran en la presentación de antígenos a los linfocitos T vírgenes. Durante la maduración, la expresión de las moléculas MHC clase I y clase II aumenta, lo que lleva a una abundancia de complejos péptido:molécula MHC estables longevos en la superficie de la célula dendrítica completamente madura.

8-3 Los linfocitos T vírgenes encuentran por primera vez antígeno presentado por células dendríticas en tejidos linfoides secundarios

La microanatomía especializada del ganglio linfático permite que las células dendríticas que portan antígeno examinen a millones de linfocitos T vírgenes para identificar a los pocos que se convocarán para establecer una respuesta inmunitaria adaptativa. Los linfocitos T virgenes, los más numerosos de los linfocitos en la sangre, llegan al ganglio linfático en la sangre arterial que proporciona oxígeno y nutrientes a las células y tejidos de los ganglios linfáticos. Una vez en los capilares que rodean al ganglio linfático, los linfocitos T se unen a las células endoteliales de las vénulas endoteliales altas (HEV) de pared delgada. A continuación se introducen por la pared del vaso, entrando a la corteza del ganglio en la región más externa conocida como **área de linfocitos T** o **zona de linfocitos T**. Al pasar a través de este tejido, los linfocitos T vírgenes encuentran células dendríticas maduras y sus receptores de linfocitos T examinan los complejos péptido:MHC en la superficie de las células dendríticas. Cuando un receptor de linfocitos T se une con un complejo péptido MHC, el linfocito T se selecciona para ser activado y la célula dendrítica lo retiene en el ganglio linfático (figura 8-4).

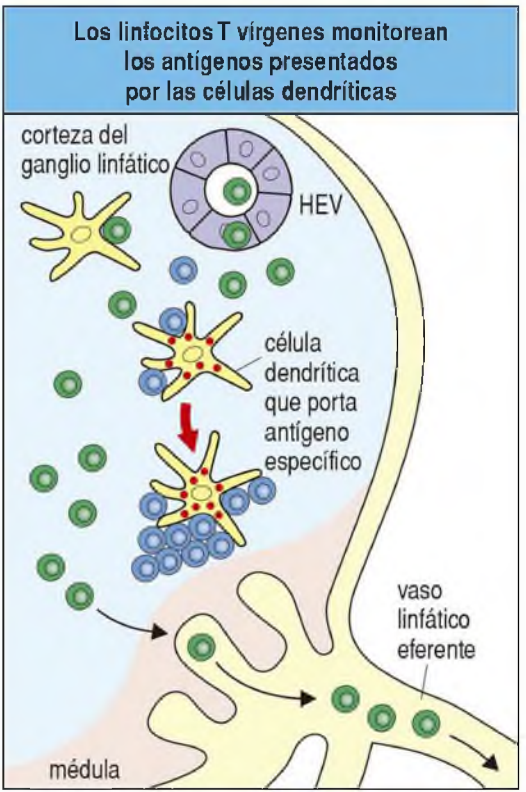


Figura 8-4. Los linfocitos T vírgenes encuentran antígeno durante su recirculación por órganos linfáticos secundarios. Los linfocitos T vírgenes (en azul y verde) recirculan por los órganos linfoides secundarios, como el ganglio linfático que se ilustra. Salen de la sangre en vénulas del endotelio alto e ingresan en la corteza del ganglio, donde se mezclan con células presentadoras de antígeno profesionales (principalmente células dendríticas y macrófagos). Los

linfocitos T que no encuentran su antígeno específico (en verde) salen del ganglio linfático en la linfa eferente y con el tiempo vuelven al torrente sanguíneo. Los que encuentran antígeno (en azul) en células presentadoras de antígeno se activan para proliferar y diferenciarse en células efectoras. Estas células efectoras también pueden salir del ganglio linfático en la linfa eferente y pasar a la circulación.

Una vía alternativa para que los linfocitos T vírgenes lleguen al área de linfocitos T de un ganglio linfático es en los linfáticos aferentes. Una función de los ganglios linfáticos es como uniones, donde varios vasos linfáticos aferentes se unen y forman un solo vaso linfático eferente. La linfa que drena de los tejidos periféricos a menudo pasa a través de varios ganglios en su camino a la sangre. Los linfocitos T vírgenes que entraron en un ganglio linfático "corriente arriba" de la sangre, pero que no encuentran un antígeno específico, dejan ese ganglio en el linfático eferente y son llevados al ganglio linfático "corriente abajo" al que entran a través de uno de los vasos linfáticos aferentes. Aquí entran directamente al área de linfocitos T, sin tener que cruzar la pared de un vaso y pueden encontrar su antígeno específico en este ganglio corriente abajo. Con esta vía de entrada al ganglio linfático, los linfocitos T llegan al ganglio en un vaso linfático aferente diferente de aquel que lleva a los patógenos, antígenos y células dendríticas del tejido infectado (figura 8-5).

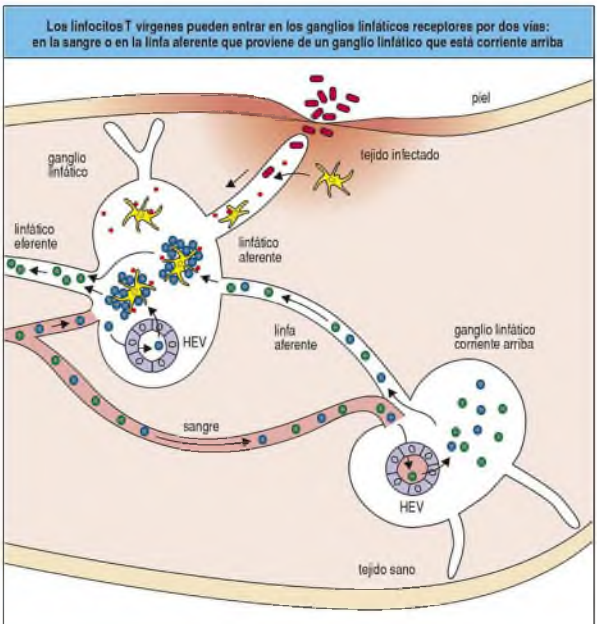


Figura 8-5. Los linfocitos T vírgenes pueden entrar en los ganglios linfáticos desde la sangre o la linfa. Los linfocitos T vírgenes recirculantes pueden entrar en un ganglio linfático directamente desde la sangre o moviéndose de un ganglio linfático a otro, a través de los linfáticos que los conectan. En el caso que se ilustra, los linfocitos T específicos de patógeno (en azul) presentes en la sangre entran en un ganglio linfático que recibe linfa proveniente de un tejido infectado. Encuentran antígenos patógenos, se activan y salen como células efectoras en el linfático aferente. Al mismo tiempo, otros linfocitos T específicos de patógeno (en verde) en la sangre ingresan en un ganglio linfático "corriente arriba" que recibe sangre de un tejido sano. Ellos no encuentran su antígeno aquí, pero pueden ser llevados al ganglio linfático situado corriente abajo vía un vaso linfático. Ahí ellos también serán activados por antígenos patógenos.

En cualquier infección, los linfocitos T vírgenes específicos para el patógeno representan sólo 1 de cada 104 o 106 del fondo total de linfocitos

T circulantes. Durante la mayoría de los pasos por un ganglio linfático, un linfocito T no encuentra su antígeno específico y sale de la médula con la linfa eferente para continuar su recirculación. En ausencia de antígeno específico, los linfocitos T vírgenes circulantes viven muchos años como células pequeñas que no se dividen y con cromatina condensada, citoplasma escaso y poca síntesis de RNA o proteínas. Con el tiempo, toda la población de linfocitos T circulantes habrá pasado por cualquier ganglio linfático dado. La captura de patógenos y sus antígenos en el ganglio linfático receptor crea un depósito concentrado de antígenos procesados y presentados, y permite que la pequeña subpoblación de linfocitos T específicos para esos antígenos se retire del fondo de linfocitos T circulantes y se active, con lo que se multiplica su número. Una vez que una célula T antígeno específica ha sido atrapada y activada en un ganglio linfático, se requieren varios días para que el linfocito T activado prolifere y para que su progenie se diferencie en linfocitos T efectores. Esto explica gran parte de la demora entre el inicio de una infección y las manifestaciones de una respuesta inmunitaria adaptativa primaria.

8-4 El arribo de linfocitos T vírgenes a tejidos linfáticos secundarios es determinado por quimiocinas y moléculas de adhesión celular

El proceso por el cual los linfocitos T vírgenes dejan el torrente sanguíneo y entran a la zona de linfocitos T de un ganglio linfático se conoce como **direccionamiento (Homing),** y sus mecanismos son similares a los del direccionamiento de los neutrófilos a los sitios de infección (véase la figura 3-13, p.58). El direccionamiento de los linfocitos T está guiado por CCL21 y CCL19. Estas quimiocinas son secretadas por células del estroma y células dendríticas en el área del linfocito T y se unen a la superficie de las células del endotelio alto de las vénulas, donde establecen un gradiente de concentración en la superficie endotelial. Los linfocitos T vírgenes expresan el receptor de quimiocina CCR7, que se une a las quimiocinas CCL21 y CCL19 y hace que la célula sea guiada a lo largo del gradiente de quimiocina y hacia su origen en el ganglio linfático.

El contacto inicial entre el linfocito T y el endotelio vascular permite que se establezcan interacciones entre moléculas de adhesión complementarias en las superficies de los dos tipos celulares. Esas interacciones implican los cuatro tipos de moléculas de adhesión celular (véase la sección 3-8). La **selectina L** en la superficie del linfocito T se une al carbohidrato sulfatado sialil-Lewisx de las adresinas vasculares **CD34** y **Gly-CAM-1** en la superficie de las vénulas con endotelio alto. El efecto cooperativo de muchas de estas interacciones hace que el linfocito T virgen reduzca su movimiento y se fije a la superficie del endotelio alto (figura 8-6). Después de la fijación inicial, el contacto entre el linfocito T virgen y el endotelio es reforzado por interacciones adicionales entre la integrina LFA-1 en la superficie del linfocito T y las moléculas de adhesión ICAM-1 e ICAM-2 en el endotelio vascular. La interacción entre las quimiocinas secretadas por el ganglio linfático y los receptores de quimiocina en el linfocito T envía una señal que cambia la conformación de LFA-1, de modo que refuerza su fijación en una ICAM. A través de esta serie de interacciones de superficies celulares el linfocito T es retenido en la superficie del endotelio vascular, donde gradualmente avanza hacia el origen de las quimiocinas. Al final el linfocito T se apretuja entre las células endoteliales para entrar en la corteza del ganglio linfático (véase la figura 8-6).

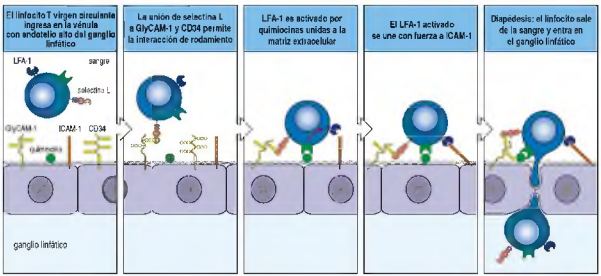


Figura 8-6. Direccionamiento de los linfocitos T vírgenes circulantes al ganglio linfático al que drena la infección. Los linfocitos se unen al endotelio alto del ganglio linfático a través de la interacción de selectina L con moléculas de adhesión. Las quimiocinas, que también se unen al endotelio, activan la integrina LFA-1 en la superficie del linfocito, lo cual capacita a éste para unirse con fuerza a ICAM-1 en la célula endotelial. El establecimiento de la unión fuerte permite al linfocito apretujarse entre dos células endoteliales, salir de la luz del vaso sanguíneo y entrar en el ganglio linfático propiamente dicho.

Mientras los linfocitos T vírgenes se abren paso a través de las células densamente empacadas de la corteza, se unen de manera transitoria a las células dendríticas que encuentran. Estas interacciones implican LFA-1 en los linfocitos T que se unen a ICAM-1 e ICAM-2 en la célula dendrítica, y LFA-1 en la célula dendrítica que se une a un tercer tipo de ICAM –**ICAM-3**– en la superficie del linfocito T. La ICAM-3 también se une a la lectina **DC-SIGN**, una molécula de adhesión exclusiva de células dendríticas activadas. La adhesión es reforzada por la interacción entre **CD2** en el linfocito T y **LFA-3** en la célula dendrítica. Estas interacciones célula-célula transitorias permiten al receptor del linfocito T buscar entre los complejos péptido:MHC en la superficie de las células dendríticas al que activa al receptor del linfocito T. Cuando un linfocito T virgen encuentra un complejo péptido:MHC específico, se envía una señal a través del receptor del linfocito T para que se prepare para la activación. Se induce un cambio de conformación en las moléculas LFA-1 del linfocito T el cual incrementa su afinidad por moléculas ICAM (figura 8-7). La interacción del linfocito T con la célula presentadora de antígeno es estabilizada y puede durar varios días. Cuando una célula dendrítica y un

linfocito T virgen específico de antígeno se acoplan, se dice que forman un **conjugado** o un **par cognado.** Bajo la influencia de la célula dendrítica, el linfocito T prolifera y la progenie se diferencia para formar una clona de las células efectoras. Durante este proceso, la célula dendrítica mantiene contacto con todos los linfocitos T en la clona. Esta proeza es posible por la morfología estrellada de la célula dendrítica madura, que le da una extensa área de superficie celular. Así, la célula dendrítica madura proporciona un lugar para permitir la propagación y maduración de los linfocitos T efectores.

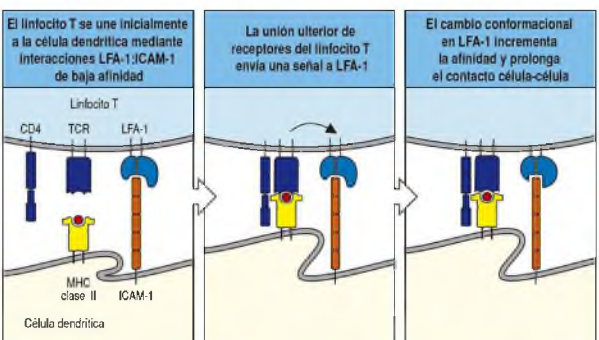


Figura 8-7. Las interacciones adhesivas transitorias entre linfocitos T y células dendríticas son estabilizadas por el reconocimiento específico de antígeno. Cuando un linfocito T se une a su ligando específico en una célula dendrítica presentadora de antígeno, la señalización intracelular a través del receptor del linfocito T (TCR) induce un cambio conformacional en LFA-1, que lo hace unirse con mayor afinidad a algunas ICAM en la célula presentadora de antígeno. El linfocito T que se ilustra es CD4. Se usan los mismos mecanismos para el direccionamiento de los linfocitos T CD8 y CD4.

La gran mayoría de los linfocitos T vírgenes no encuentran sus antígenos en el área de linfocitos T y pasan de la corteza a la médula y dejan el ganglio linfático en los linfáticos eferentes. Esta es también la vía para que los linfocitos T efectores dejen el ganglio linfático una vez que se complete su diferenciación. Estas salidas están controladas por un receptor en la superficie del linfocito T que reconoce **esfingosina 1-fosfato (S1P)**,

un lípido con actividad quimioatrayente similar a la de la quimiocina que elaboran todos los linfocitos. Dentro del ganglio linfático se establece un gradiente de S1P. La concentración de S1P es más baja en las áreas de linfocitos T y aumenta en dirección hacia la médula y el vaso linfático eferente. Bajo la influencia del gradiente S1P, los linfocitos T que expresan un receptor S1P salen del ganglio linfático hacia el linfático eferente y vuelven a unirse a la circulación. El gradiente S1P no afecta la interacción de los linfocitos T y la célula dendrítica, pues al reconocer el antígeno son inducidos a expresar CD69, una proteína que secuestra a receptores S1P dentro de la célula y así evita que detecten S1P externos. Una vez que los linfocitos T activados maduran en linfocitos T efectores, ya no expresan CD69. En consecuencia, los receptores S1P regresan a la superficie celular y los linfocitos T efectores dejan el ganglio linfático según lo indica el gradiente S1P.

8-5 La activación de linfocitos T vírgenes requiere señales del receptor de antígeno y de un receptor coestimulador

La señal intracelular generada por la unión del receptor del linfocito T y un correceptor (ya sea CD4 o CD8) con un complejo péptido:MHC específico es necesaria para activar un linfocito T virgen, aunque no es suficiente. Se requiere una segunda señal, conocida como la señal **coestimuladora.** Sin esta señal, el linfocito T no puede ni dividirse ni sobrevivir. El receptor que envía la señal coestimuladora al linfocito T se llama **CD28** y su ligando en la célula dendrítica es la **molécula B7.** B7 se describe como una **molécula coestimuladora** o **molécula coestimulatoria** y CD8 es el **receptor coestimulador.** En la región de contacto entre el linfocito T virgen y su célula dendrítica, B7 interactúa con CD28 mientras los complejos péptido:MHC interactúan con el receptor de linfocito T y el correceptor (figura 8-8). Al ser la combinación de señales intracelulares generadas de forma simultánea por el receptor de antígeno, el correceptor y el receptor coestimulador son necesarios para que el linfocito T virgen prolifere y se diferencie en linfocitos efectores. En algunas disertaciones sobre la señalización de linfocitos T, las señales del receptor de antígeno y del correceptor se denominan "señal 1" y la señal coestimuladora se denomina "señal 2". Una década antes de que iniciara la investigación sobre vías de señalización linfocítica, se predecía que estas dos señales existían sólo sobre una base teórica.

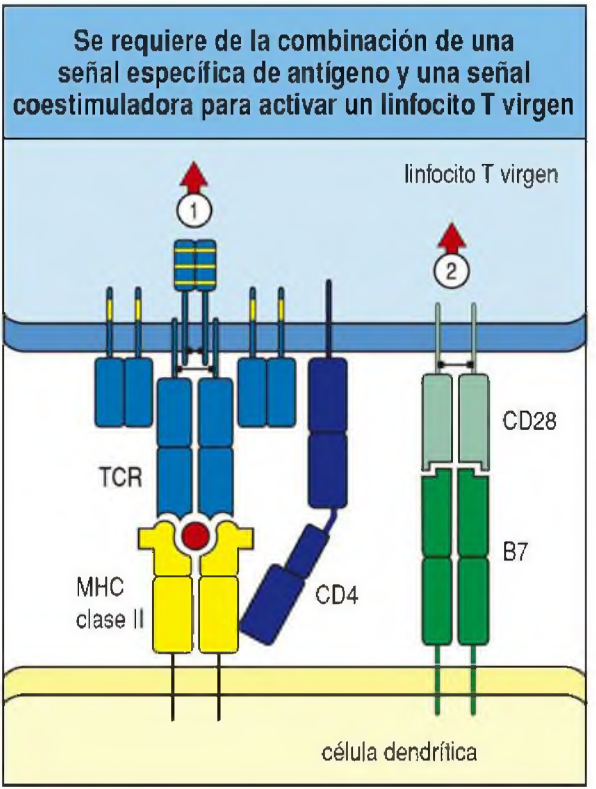


Figura 8-8. La activación de un linfocito T virgen requiere de una señal específica de antígeno y una señal coestimuladora. La señal específica de antígeno (flecha 1) se envía cuando el receptor de linfocito T y su correceptor CD4 reconocen el complejo péptido:MHC clase II en la superficie de la célula dendrítica. La señal coestimuladora (flecha 2) se envía cuando el receptor coestimulador del linfocito T CD28 se une a la molécula coestimuladora B7 expresada en la célula dendrítica. La

activación y la expansión clonal del linfocito T específico de antígeno sólo ocurren si estas dos señales se envían al mismo tiempo. Esto aplica para estos dos tipos de linfocitos T vírgenes, CD8 y CD4. Tanto CD28 como B7 son miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas. Hay dos formas de B7, llamadas B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86), pero no se conoce ninguna diferencia funcional entre ellas.

Sólo las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B tienen moléculas coestimuldoras en su superficie. Otra restricción es que estas células presentadoras de antígeno "profesionales" sólo expresan B7 en presencia de infección y no de forma constitutiva. Cuando las células dendríticas en sitios infectados captan patógenos y antígenos usando receptores tipo Toll y otros receptores de la inmunidad innata, se generan señales que inducen la expresión de B7. Así que cuando una célula dendrítica transporta antígenos del sitio de infección llega al ganglio linfático receptor ya expresando moléculas coestimuladoras. Los macrófagos y los linfocitos B no contribuyen a la activación de los linfocitos T vírgenes. Por el contrario, los linfocitos T efectores producidos en la respuesta inmunitaria primaria son responsables de activar tanto los macrófagos como los linfocitos B vírgenes específicos de patógenos. Sólo entonces los linfocitos B y los macrófagos expresan moléculas coestimuladoras.

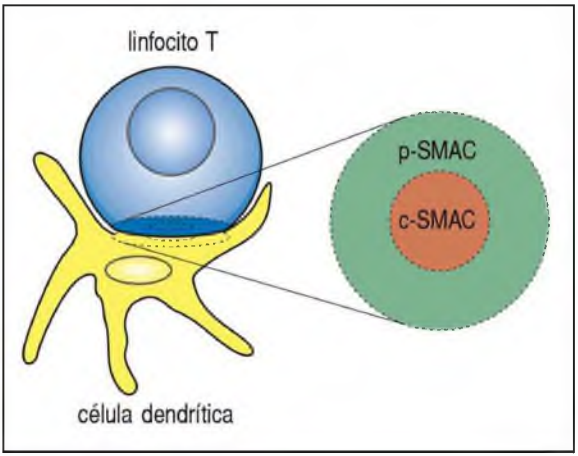
Aunque CD28 es el único receptor de B7 en los linfocitos T vírgenes, una vez que esos linfocitos se han activado se expresa un receptor adicional. Este receptor, llamado **CTLA4**, es estructuralmente similar a CD28 pero se une a B7 con veinte veces más fuerza que CD28 y funciona como un antagonista. Mientras que la unión de B7 a CD28 activa un linfocito T, la unión de CTLA4 inhibe la activación y limita la proliferación celular.

La importancia de CD28 en la activación de los linfocitos T fue ilustrada de manera trágica en 2006 por un ensayo clínico de fase 1 en el cual seis voluntarios sanos recibieron un anticuerpo monoclonal antiCD28 humanizado. Este tipo de anticuerpo había mostrado que disminuía los problemas relacionados con enfermedades autoinmunitarias en un modelo de rata: al unirse a CD28, el anticuerpo imitaba al ligando B7 natural al inducir la emisión de señales por CD28, las cuales activaban los linfocitos T reguladores, que entonces actuaban para suprimir a los linfocitos T efectores inflamatorios de forma inespecífica. Con base en estos resultados tan prometedores en ratas, el anticuerpo anti-CD28 humanizado se analizó como un posible tratamiento en humanos para reducir la inflamación

mediada por linfocitos T que caracteriza a la artritis y a otras enfermedades autoinmunitarias. El ensayo de fase 1 en personas sanas era una prueba preliminar necesaria para determinar su comportamiento en el ser humano antes de administrarlo a pacientes en ensayos ulteriores. Sin embargo, el anticuerpo nunca se dio a pacientes debido a los efectos catastróficos que tuvo en los voluntarios sanos: lo opuesto de lo que se había esperado. En vez de inducir una respuesta supresora, el anticuerpo activó grandes cantidades de linfocitos T efectores. Estos secretaron cantidades masivas de citocinas y quimiocinas, que causaron inflamación y autoinmunidad generalizadas, y potencialmente letales. Los seis voluntarios fueron hospitalizados y se convirtieron en pacientes; uno permaneció en coma por tres semanas después de sufrir insuficiencia cardiaca, hepática y renal, además de septicemia, neumonía y gangrena. Estos efectos no se habían observado cuando el anticuerpo se daba de forma similar a monos sanos. Una de las muchas consecuencias que se derivan de este desastre fue la investigación para explorar las diferencias biológicas que distinguen al CD28 humano de sus contrapartes en ratas y monos.

8-6 Las señales de los receptores de linfocitos T, correceptores y receptores coestimuladores activan a los linfocitos T vírgenes

Cuando un linfocito T se une a los complejos péptido:MHC presentados en la superficie de una célula dendrítica, las interacciones receptor-ligando ocurren en áreas localizadas y yuxtapuestas de las dos membranas celulares. Esta región de contacto y comunicación entre las dos células se conoce como **sinapsis del linfocito T** y es análoga a la sinapsis de linfocito NK (véase la sección 3-19). Dentro de la sinapsis hay una estructura interna denominada complejo de activación supramolecular (c-SMAC), donde se concentran los receptores de linfocitos T, correceptores, receptores coestimuladores (CD28), la molécula de adhesión CD2 y las moléculas de señalización. Esta organización es mantenida por una estructura externa, llamada complejo de activación supramolecular periférica (p-SMAC), que contiene la integrina LDA-1, la molécula de adhesión celular ICAM-1, y talina, una proteína citoesquelética, que en conjunto forman un sello estrecho alrededor de SCAM (figura 8-9).



c-SMAC	p-SMAC
TCR CD2 CD4 CD8 CD28 PKC-θ	LFA-1 ICAM-1 talina

Figura 8-9. Las interacciones proteína-proteína en la zona de contacto entre un linfocito T y una célula presentadora de antígeno forman una estructura ordenada que recibe el nombre de sinapsis inmunitaria. La zona de contacto se divide en el complejo de activación supramolecular central (c-SMAC) y el complejo de activación supramolecular periférico (p-SMAC), en el cual se segregan diferentes grupos de proteínas del linfocito T.

Al inducir esta organización de moléculas en la membrana del linfocito T, las interacciones de los ligandos de las moléculas del MHC con los receptores de linfocito T activan las tirosina cinasas de la proteína citoplásmica, que fosforilan residuos de tirosina particulares en las colas citoplásmicas de las proteínas de superficie celular CD3 y la cadena ζ relacionada (CD247), una proteína puramente citoplásmica (véase la figura 5-6, p. 118). Los residuos de tirosina que se fosforilan son parte de motivos de una secuencia corta de aminoácidos llamados **motivos de activación basados en tirosina del inmunorreceptor (ITAM).** Las enzimas y otras moléculas de señalización se unen a los residuos de tirosina fosforilados y por tanto se activan. De esta forma, la unión extracelular de un antígeno al receptor del linfocito T inicia vías de señalización intracelular que casuan alteraciones en la expresión génica y terminan con la diferenciación de linfocitos T.

Las señales del receptor del linfocito T y de los correceptores CD4 o CD8 se combinan para estimular al linfocito T (figura 8-10). Las colas citoplásmicas de CD4 y CD8 se asocian con **Lck,** una de varias proteínas cinasas que fosforilan los ITAMS CD3. Con la formación de la sinapsis del linfocito T. Lck fosforila y activa otra proteína cinasa, **ZAP-70** (proteína asociada a cadena ζ con masa molecular de 70 kDa), que se une a las tirosinas fosforiladas en la cadena ζ. ZAP-70 sólo se produce en los linfocitos T y es necesaria para iniciar las vías principales de señalización de los linfocitos T. La gravedad de la inmunodeficiencia causada por la ausencia de ZAP-70 funcional destaca el papel fundamental de ZAP-70. Aunque estos lactantes tienen cifras normales de linfocitos T CD4 y CD8, la activación de sus receptores antigénicos no logra inducir señales intracelulares. Sin linfocitos T funcionales, estos niños comienzan a presentar infecciones bacterianas, virales y micóticas recurrentes en su primer año, y fallecen en su segundo año a menos que se les rescate con un trasplante de células troncales hematopoyéticas.

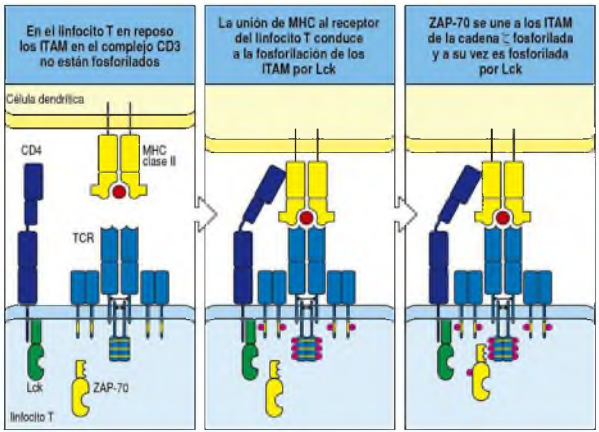


Figura 8-10. El agrupamiento del receptor del linfocito T y un correceptor inicia la señalización dentro del linfocito T. Primer recuadro: en un linfocito T en reposo, los ITAM (recuadros amarillos) en CD3γ, δ y ε y las cadenas ζ en el receptor del linfocito T no están fosforiladas. Segundo recuadro: cuando los receptores y los correceptores de linfocitos T se agrupan al unirse a los complejos péptido:MHC en la superficie de una célula presentadora de antígeno, los ITAM se fosforilan (las tirosinas fosforiladas se muestran como pequeños círculos rojos) por cinasas como Lck, que se relacionan con el complejo. Tercer recuadro: la tirosina cinasa ZAP-70 reconoce y se une a los ITAM fosforilados en la cadena ζ y es activada por fosforilación por LcK. La ZAP-70 activada transmite la señal hacia adelante a lo largo de la vía de señalización del linfocito T.

Una vez activada, ZAP-70 induce tres vías de señalización que son comunes a muchos tipos de células (figura 8-11). En los linfocitos T vírgenes, conducen a cambios en la expresión génica producidos por el activador transcripcional **NFAT (factor nuclear de linfocitos T activados)** en combinación con otros factores de transcripción. Una vía iniciada por ZAP-70 lleva (vía el segundo mensajero trisfosfato de inositol) a la activación de NFAT. Una segunda vía conduce a la activación de la proteincinasa C-θ, que da por resultado la inducción del factor de transcripción **NFκB**. La tercera vía de señalización iniciada por ZAP-70 implica la activación de Ras, una proteína de unión a GTP, y lleva a la

activación de una proteína nuclear llamada Fos, que es un componente del factor de transcripción **AP-1**. El otro componente de AP-1 se denomina Jun, y su activación es consecuencia de las señales coestimuladoras enviadas a través de CD28. El efecto combinado de NFAT, AP-1 y NFκB es iniciar la transcripción de los genes que dirigen la proliferación, la diferenciación y la adquisición de funciones efectoras de linfocitos T.

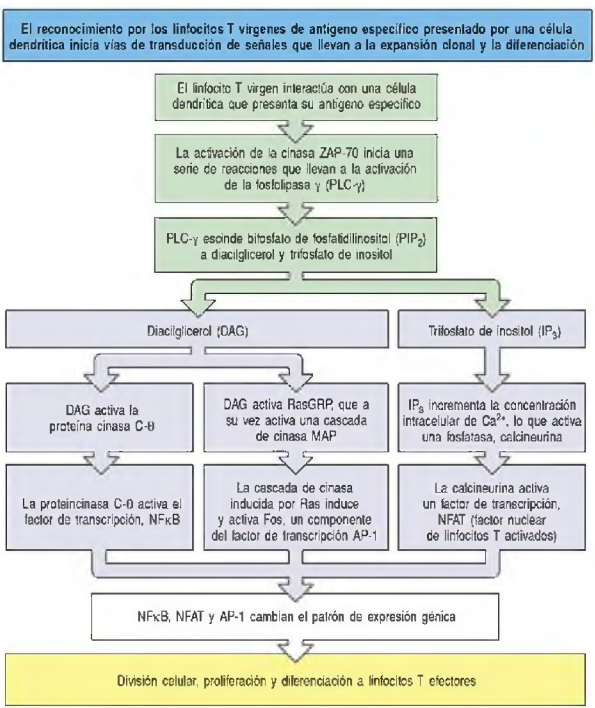


Figura 8-11. Resumen de las vías de señalización intracelular iniciadas por el complejo receptor del linfocito T, su correceptor CD4, y el receptor coestimulador CD28. Vías similares operan en los linfocitos CD8, dado que CD8, como CD4, interactúa con Lck.

8-7 La proliferación y diferenciación de los linfocitos T activados son impulsadas por la interleucina 2

Entre los genes que se activan en los linfocitos T activados, el que codifica la citocina **interleucina-2 (IL-2)** es particularmente importante. IL-2 es esencial para la proliferación y diferenciación de linfocitos T y en un inicio se denominó factor de crecimiento de linfocito T. Es sintetizada y secretada por los propios linfocitos **T** activados y actúa de regreso sobre las células que la elaboran. Este tipo de acción se conoce como acción **autocrina.** La alternativa es la acción **paracrina,** en que la citocina actúa sobre un tipo de célula diferente al que le dio origen. Un ejemplo de una citocina paracrina es IL-12, que se origina en las células mieloides (células dendríticas y macrófagos) pero actúa sobre los linfocitos (linfocitos NK y linfocitos T) (véase la sección 3-4).

La producción de IL-2 requiere tanto de la señal enviada a través del complejo receptor del linfocito T:correceptor como de la señal coestimuladora enviada a través de CD28 (Sección 8-5). Mediante la activación de NFAT, estas señales conducen a la transcripción del gen *IL-2*. Al igual que muchas citocinas, IL-2 tiene efectos poderosos sobre las células del sistema inmunitario y su producción se controla de forma precisa tanto en el tiempo como en el espacio. Para lograr este control, el mRNA de la citocina es inherentemente inestable y la producción sostenida de IL-2 requiere de la estabilización del mRNA. Esta estabilización es una consecuencia de la señal coestimuladora, que aumenta la producción de IL-2 en el linfocito T de 20 a 30 veces. Un segundo efecto de la coestimulación es la producción de los factores de transcripción de que aumenta la velocidad de transcripción del gen *IL-2* en tres veces. El principal efecto de la coestimulación sobre los linfocitos T es aumentar su síntesis de IL-2 en unas 100 veces.

El receptor de IL-2 en los linfocitos T vírgenes es un heterodímero de una cadena β y una γ que se une a IL-2 con baja afinidad. Al activarse, un linfocito T virgen sintetiza un tercer componente del receptor, la cadena α, la cual al unirse al heterodímero β:γ forma un receptor de IL-2 de alta afinidad, que es más reactivo a IL-2 (figura 8-12). Al unirse a IL-2, el receptor de alta afinidad induce al linfocito T a avanzar en la división celular. Los linfocitos T activados de esta manera pueden dividirse dos a tres veces al día durante alrededor de una semana, lo cual permite a un linfocito T activado individual producir miles de células hijas idénticas. De

este modo, el área de linfocito T del ganglio linfático funciona como una granja de linfocitos T en que se propagan linfocitos T vírgenes específicos de antígenos para producir un ejército de linfocitos T efectores. Consistente con este cuadro, durante la respuesta máxima a ciertas infecciones virales, alrededor del 50% de los linfocitos T CD8 presentes en el máximo de la respuesta son específicos para un solo complejo viral péptido:MHC.

Linfocito T virgen
Linfocito T activado
baja afinidad
alta afinidad
receptor de IL-2
Los linfocitos T vírgenes expresan el receptor de IL-2 de baja afinidad (sólo las cadenas IL-2Rβ y γ)
linfocito T
receptor de IL-2 de baja afinidad
IL-2
IL-2Rα
Los linfocitos T activados expresan el receptor de IL-2 de alta afinidad (cadenas IL-2Rα, β y γ) y secretan IL-2
La unión de IL-2 al receptor de alta afinidad envía una señal al linfocito T
La señal enviada desde el receptor de IL-2 induce la proliferación del linfocitos T

Figura 8-12. La proliferación y diferenciación de los linfocitos T vírgenes activados están impulsadas por la interleucina 2 (IL-2). El receptor para IL-2 consta de tres cadenas distintas α, β y γ. Un receptor con baja afinidad por IL-2 se compone sólo de cadenas β y γ, mientras que el receptor de alta afinidad también requiere de la cadena α (recuadros superiores). El linfocito T virgen expresa el receptor de baja afinidad (segundo recuadro). La activación de un linfocito T virgen por el reconocimiento de un complejo péptido:MHC acompañada de coestimulación induce tanto la síntesis como la secreción de IL-2 (triángulos anaranjados) y la síntesis de la cadena α del receptor de IL-2 (en azul). La cadena α se combina con las cadenas β y γ a fin de producir un receptor de alta afinidad para IL-2 (tercer recuadro). La célula también entra en la primera fase (G1) del ciclo de división celular. IL-2 se une al receptor de IL-2 (cuarto recuadro), lo cual produce una señal intracelular que promueve la proliferación del linfocito T (quinto recuadro).

La importancia de IL-2 en la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa se refleja en el modo de acción de los fármacos inmunosupresores ciclosporina A (ciclosporina), tacrolimus (también llamado FK506) y rapamicina (también llamada sirolimus), que se usan para prevenir el rechazo de trasplantes de órganos mediado por linfocitos T. Ciclosporina A y tacrolimus inhiben la producción de IL-2 al interrumpir señales procedentes del receptor del linfocito T, mientras que rapamicina inhibe la señalización desde el receptor de IL-2. Al suprimir la activación y diferenciación de los linfocitos T vírgenes, estos fármacos evitan que los receptores de trasplantes establezcan una respuesta inmunitaria adaptativa contra los no autoantígenos del órgano injertado, que provienen de otra persona.

8-8 El reconocimiento de antígeno en ausencia de coestimulación conduce a un estado de anergia del linfocito T

En la población de linfocitos T vírgenes siempre hay algunas células con especificidad para autoantígenos. Estos linfocitos T escapan a la selección negativa en el timo debido a que los autoantígenos que reconocen no se expresan en el timo. Si estos linfocitos T encuentran su autoantígeno, casi siempre será en una célula que no expresa B7, debido a que este coestimulador se expresa en pocos tipos celulares y su expresión sólo ocurre durante periodos de infección e inflamación. En ausencia de B7 y coestimulación, la activación del complejo péptido:MHC por el receptor de linfocito T y el correceptor en el linfocito T autorreactivo da una señal que hace que la célula entre en un estado en el que no puede responder a ninguna señal externa. Una vez que el linfocito T entra en este estado, llamado **anergia** o **anergia de linfocitos T,** no puede reanimarse, incluso si su antígeno específico se presenta de forma subsecuente en el contexto de coestimulación por una célula dendrítica madura (figura 8-13). La característica definitoria de los linfocitos T anérgicos es su incapacidad para elaborar IL-2, la citocina esencial para mantener el crecimiento y diferenciación de los linfocitos T. La inducción de anergia se considera un mecanismo irreversible de autotolerancia que funciona en la circulación periférica para hacer inocuos aquellos linfocitos T autorreactivos que logran dejar el timo.

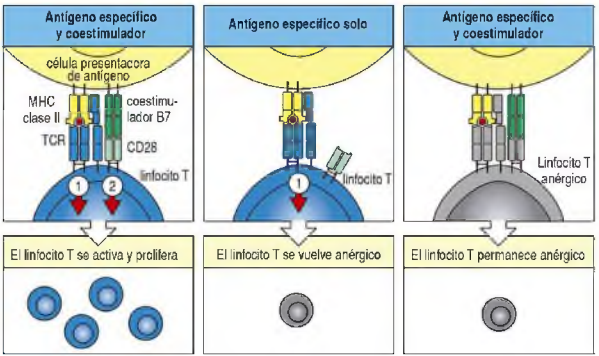


Figura 8-13. Se evita que los linfocitos T vírgenes que reconocen autoantígenos respondan a estos antígenos. Durante una infección, los linfocitos T vírgenes específicos de antígeno se activan por células dendríticas maduras que expresan coestimuladores B7 (recuadro izquierdo). En ausencia de una infección, las células dendríticas no expresan B7. Los antígenos de linfocitos T vírgenes autorreactivos que escapan a la selección tímica negativa y entran a la circulación reconocen sus antígenos presentados por las células en el tejido sano que no tienen B7 (recuadro central). Al emitir una señal específica de antígeno sin una señal coestimuladora, esta interacción induce anergia en los linfocitos T autorreactivos. Si, durante una infección, los linfocitos T anérgicos encuentran su autoantígeno en una célula dendrítica madura, no pueden enviar una señal para activar a la célula (recuadro derecho)

Los inmunólogos conocieron la anergia mucho antes de darle un nombre. Una observación intrigante fue que el inmunizar a los animales con proteínas puras rara vez llevaba a una respuesta inmunitaria adaptativa. La prueba y error mostraron que podían obtenerse buenas respuestas si los antígenos se contaminaban de forma deliberada con bacterias o sus productos de degradación. Décadas después, se descubrió que los componentes microbianos, llamados en este contexto **coadyuvantes**, inducían actividad coestimuladora en células dendríticas, un fenómeno que en una infección ocurriría de manera natural durante el transcurso de la respuesta inmunitaria innata (Sección 8-5). A la inversa, la inmunización con antígenos proteínicos puros induce anergia en linfocitos T específicos de antígeno y así previenen de forma activa la generación de una respuesta inmunitaria adaptativa. Existe una lógica para este fenómeno: a diferencia de las infecciones, las proteínas puras rara vez representan una amenaza para el cuerpo humano.

8-9 La activación de linfocitos CD4 vírgenes da origen a linfocitos T CD4 efectores con funciones auxiliares distintivas

Los linfocitos T CD4 efectores no atacan directamente a los patógenos que causan infección, sino que ayudan a otras células del sistema inmunitario a logar su objetivo. Al proporcionar esta ayuda, los linfocitos T CD4 forman un par cognado con la otra célula, que en este contexto se denomina **célula blanco.** El tipo de respuesta inmunitaria que es eficaz para poner fin a la infección varía con la naturaleza del patógeno y el sitio del cuerpo humano que está infectado. Así, la infección bacteriana en la piel, la infección viral en las vías respiratorias y la infección intestinal con helmintos requieren de diferentes formas de respuesta de inmunidad adaptativa. El ajuste de la inmunidad adaptativa a las especificaciones de la infección y su ubicación comienza con la activación de los linfocitos T vírgenes y su exposición a las células dendríticas, citocinas y otros materiales que llegan al tejido linfoide secundario a partir del sitio de infección. De esta forma, el tejido de origen de la célula dendrítica activada, la naturaleza del patógeno y la respuesta de la inmunidad innata presentada contra éste promoverán la diferenciación de los linfocitos T CD4 con las funciones más adecuadas para la infección en cuestión.

La población de los linfocitos T CD4 efectores es extremadamente heterogénea, como se puede advertir por la combinación diversa de los marcadores de superficie celular que expresan y las citocinas que secretan. Desde el descubrimiento de CD4 a finales de la década de 1970, los inmunólogos han tratado de poner orden a esta diversidad al definir subpoblaciones basadas en las características fenotípicas que se correlacionan con las diferentes funciones auxiliares. Este abordaje tuvo un éxito limitado hasta que también se establecieron correlaciones con los factores de transcripción que impulsan la diferenciación CD4 y la heterogeneidad. A la fecha se distinguen cinco tipos de linfocitos T CD4 cooperadores de acuerdo con las citocinas que inducen su diferenciación, los factores de transcripción que determinan su diferenciación, las citocinas que elaboran y las células a las que ayudan. Los diferentes linfocitos cooperadores se conocen como **linfocitos T_H1, linfocitos T_H17, linfocitos T_H2, linfocitos T foliculares (T_{FH})** y **linfocitos T reguladores (T_{reg})** (figura 8-14).

	Linfocitos T_H1	Linfocitos T_H17	Linfocitos T_H2	Linfocitos T_{FH}	Linfocitos T reguladores (T_{reg})
Linfocitos T CD4 efectores					
Citocinas que inducen la diferenciación	IL-12 IFN-γ	IL-6 IL-21	IL-4	IL-16 TGF-β IL-23	TGF-β
Factor de transcripción definitorio	T-bet	RORγT	GATA3	Bcl6	FoxP3
Citocinas características	IL-12 IFN-γ	IL-17 IL-6	IL-4 IL-5	IL-21	TGF-β IL-10
Función	Activa macrófagos	Aumenta la respuesta de los neutrófilos	Activa la respuesta celular y de anticuerpos a los parásitos	Activa los linfocitos B. Maduración de la respuesta de anticuerpos	Suprime otros linfocitos T efectores

Figura 8-14. Cinco clases funcionales de linfocitos T efectores se producen por activación y diferenciación en diferentes ambientes de citocinas. Aquí se resumen las citocinas que inducen las diferentes vías de diferenciación, los factores de transcripción relacionados de forma única con cada vía, las citocinas que elabora cada tipo de linfocito T CD4 efector y las funciones de estas células en la respuesta inmunitaria.

Los linfocitos T_H1 ayudan a los macrófagos a responder a las infecciones bacterianas y a las infecciones virales intracelulares, y su diferenciación está controlada por el factor de transcripción T-bet. Los linfocitos T_H17 ayudan a los neutrófilos a responder a las infecciones bacterianas y micóticas extracelulares y su diferenciación está controlada por el factor de transcripción RORγT. La diferenciación de los linfocitos T_H2, que ayuda a los eosinófilos, basófilos, mastocitos y linfocitos B responden a las infecciones parasitarias, está controlada por el factor de transcripción GATA3. Los linfocitos T_{FH}, que se diferencian por el factor de transcripción Bc16, son responsables de la activación de los linfocitos B vírgenes y su diferenciación en células productoras de anticuerpos. La diferenciación de los linfocitos T reguladores, que controlan y limitan las

actividades de otros tipos linfocitos T CD4 y CD8 efectores, está controlada por el factor de transcripción FoxP3. Cada uno de los factores de transcripción se describe como el **regulador maestro** de la vía de diferenciación que controla.

Si bien los linfocitos T CD4 y CD8 maduros representan dos linajes distintivos, estables y mutuamente excluyentes de linfocitos T, este no es el caso para las cinco tipos de linfocitos T CD4. Las propiedades de estos linfocitos T CD4 efectores pueden cambiar con el ambiente local y las citocinas que contienen. Un reto importante al estudiar los linfocitos T CD4 efectores es la posibilidad latente de que las observaciones hechas en células aisladas y cultivadas en laboratorio no reflejen sus propiedades cuando se presenten en su ambiente natural, el cuerpo humano.

8-10 El ambiente de las citocinas determina qué vía de diferenciación toma el linfocito T virgen

La vía de diferenciación que toma un linfocito T virgen activado se determina por las citocinas en el ambiente inmediato del linfocito T y la célula dendrítica acoplada que guía su desarrollo. Este ambiente es creado por la respuesta inmunitaria innata en el sitio de infección y el envío de las células dendríticas activadas, los patógenos, antígenos y las citocinas al tejido linfoide secundario respondedor.

Los linfocitos T CD4 T_H1 aumentan la inflamación dentro de los tejidos infectados y son una importante defensa contra las infecciones bacterianas y virales intracelulares. Las citocinas IL-12 e IFN-γ estimulan la producción del linfocito T_H1 y se producen primero en el transcurso de la respuesta inmunitaria innata: IL-12 por células dendríticas y macrófagos, IFN-γ por células NK (véase la sección 3-20). Al unirse a sus receptores en el linfocito T CD4, estas citocinas inducen cambios en la expresión génica y la producción de T-bet (véase la figura 8-14), el regulador maestro que designa a los linfocitos T vírgenes para que se conviertan en linfocitos T_H1. T-bet hace que se active el propio gen para IFN-γ en el linfocito T, lo que lleva a la producción y secreción local de IFN-γ en el tejido linfoide secundario. La mayor concentración de IFN-γ causada por los primeros linfocitos CD4 T_H1 crea un ambiente de citocina que favorece la diferenciación ulterior de los linfocitos T CD4 activados a lo largo de la vía T_H1. Mediante este mecanismo de retroalimentación positiva, todas las clonas de linfocitos T que nutren a las células dendríticas pueden convertirse en linfocitos T_H1. También es posible que IFN-γ secretado por una clona de los linfocitos T_H1 influya sobre los linfocitos CD4 vírgenes unidos a otra célula dendrítica, reclutándolos a la vía T_H1.

Los linfocitos T CD4 T_H2 organizan la defensa contra los parásitos que colonizan los tejidos y las superficies del cuerpo humano. Estos microorganismos biológicamente diversos incluyen muchos que son multicelulares y más grandes que las células del sistema inmunitario humano. Los mecanismos de defensa que funcionan contra los parásitos son, por tanto, diferentes de los que controlan infecciones por microorganismos. En general, las células T_H2 no generan inflamación, sino que en su lugar promueven la reparación y recuperación de los tejidos

dañados por la infección. Los linfocitos T_H2 favorecen la producción de anticuerpos IgE específicos del patógeno, que trabajan con los basófilos, mastocitos y eosinófilos para eliminar los parásitos de las vías respiratorias, gastrointestinales y urogenitales, así como del interior de los tejidos. La citocina fundamental para una respuesta T_H2 es IL-4, que induce a los linfocitos T vírgenes para que se diferencien en células efectoras T_H2 (véase la figura 8-14). La unión de IL-4 al receptor IL-4 de un linfocito T CD4 virgen activado induce la expresión del factor de transcripción GATA3, que compromete a la célula a la vía T_H2. GATA3 activa los genes para IL-4 e IL-5, las citocinas características secretadas por los linfocitos T_H2. Una vez que el linfocito CD4 T_H2 comienza a secretar IL-4, el ambiente local se convierte en uno que promueve una diferenciación ulterior de los linfocitos T CD4 activados a lo largo de la vía T_H2. Las células de la inmunidad innata que proporcionan la IL-4 necesaria para iniciar la vía T_H2 de diferenciación aún están por identificarse. El basófilo es un buen candidato: los basófilos elaboran IL-4, interactúan con los linfocitos T_H2, son poco numerosos y por tanto son adecuados para una función "catalítica" y se reclutan en los tejidos linfoides secundarios que responden a la infección.

Los linfocitos T_H17 secretan IL-17 que se une al receptor IL-17 en las células epiteliales y del estroma, lo que los induce a secretar CXCL8 y otras citocinas que reclutan neutrófilos a los tejidos infectados. Los pacientes que carecen ya sea de IL-17 o de su receptor presentan infecciones por el hongo *Candida albicans*, un microorganismo comensal frecuente del cuerpo humano. Aunque las citocinas características elaboradas por los linfocitos efectores T_H17 son las de la familia de IL-17, las citocinas que nutren la diferenciación de los linfocitos T_H17 son IL-16 y el factor de crecimiento transformador β (TGF-β) (véase la figura 8-14). Inducen al linfocito T activado para que elabore IL-21 (un miembro de la familia de IL-17), que actúa de forma autocrina para activar la expresión de STAT3, un factor de transcripción esencial para la diferenciación del linfocito T_H17. El factor de transcripción RORγT, el regulador maestro de la diferenciación T_H17, es necesario para activar la síntesis y secreción de IL-17 (véase la figura 8-14). Los linfocitos T_H17 son numerosos en la piel y en la mucosa intestinal.

Los linfocitos T_{FH} son linfocitos T que cooperan con los linfocitos B vírgenes para iniciar la respuesta del anticuerpo a la infección. La diferenciación de los linfocitos T_{FH} de los linfocitos T CD4 vírgenes es inducida por IL-6 y puede distinguirse por el factor de transcripción Bc16. Además de la interacción CD28 con las moléculas B7, la coestimulación de linfocitos T_{FH} por la célula dendrítica implica al **coestimulador de linfocito T inducible (ICOS)** que se une al ligando ICOS en las células dendríticas y está estructuralmente relacionado con CD28 y CTLA4. Se requiere Bcl6 para que los linfocitos T_{FH} expresen CXCR5, el receptor para la quimiocina CXCL12 producida por las células del estroma del folículo del linfocito B. La unión de CXCL13 a CXCR5 hace que los linfocitos T_{FH} dejen las áreas de linfocitos T del tejido linfoide secundario y se establezcan en los folículos de las áreas del linfocito B. Las citocinas secretadas por los linfocitos T_{FH} guían el cambio del isótopo de inmunoglobulina en los linfocitos B, de modo que se haga la clase de anticuerpo más adecuada para combatir una infección específica. Así, una infección parasitaria estimulará la producción de IgE, en tanto que una infección bacteriana extracelular incitará la IgG opsonizante (véase la sección 4-16).

Los linfocitos T reguladores (T_{reg}) no contribuyen a la generación de la respuesta inmunitaria primaria a un patógeno, pero ayudan a mantenerla bajo control y reducirla una vez que el patógeno deja de representar una amenaza. Al limitar el daño tisular causado por la respuesta inmunitaria, los T_{reg} facilitan la curación y reducen la probabilidad de infecciones secundarias. Los T_{reg} actúan al interactuar con otros tipos de células T efectoras e indicarles que suspendan sus funciones efectoras. Los **linfocitos reguladores naturale**s se comprometen a una función regulatoria durante el desarrollo tímico (véase la sección 7-13). Los **linfocitos T reguladores inducido**s emergen en el curso de la respuesta inmunitaria a la infección, cuando los linfocitos T vírgenes son activados en presencia de TGF-β pero en ausencia de IL-6 u otras citocinas proinflamatorias. Ambos tipos de linfocitos T reguladores se distinguen de otros linfocitos T efectores por su expresión del factor de transcripción FoxP3, así como de las proteínas de superficie celular CD4 y CD25. Los linfocitos T reguladores inducidos producen TGF-β e IL-10, que actúan para inhibir la inflamación y la respuesta inmunitaria.

8-11 La retroalimentación positiva en el ambiente de citocinas puede polarizar la respuesta de los linfocitos T CD4 efectores

Tanto para los linfocitos T_H1 como para los T_H2, la citocina que impulsa su diferenciación –IFN-γ para T_H1 e IL-4 para T_H2- es fundamental para su función efectora y se secreta en cantidad. Esta situación crea la oportunidad de una retroalimentación positiva en que los linfocitos T efectores funcionales provocan una mayor diferenciación del mismo tipo de linfocito T efector. Esto puede conducir a la rápida expansión de una población de linfocitos T CD4 específicos del patógeno con los linfocitos ya sea T_H1 o T_H2, volviéndose dominantes. Cuando esto ocurre, la respuesta del linfocito T se describe como **polarizada.** Una respuesta T_H1 polarizada corresponde a lo que los inmunólogos tradicionalmente llaman **inmunidad celular,** una respuesta dominada por los linfocitos efectores del sistema inmunitario. En contraste, una respuesta T_H2 polarizada, en que dominan los anticuerpos, corresponde a la descripción tradicional de **inmunidad humoral** –"humores" es un término alternativo para los líquidos corporales en que circulan los anticuerpos.

La lepra es una enfermedad causada por la infección persistente del sistema vesicular de los macrófagos por *Mycobacterium leprae.* Alrededor del 95% de los seres humanos son capaces de resistir la infección por *M. leprae* sin síntomas significativos de enfermedad. En pacientes con lepra, la respuesta de los linfocitos T CD4 efectores se vuelve polarizada hacia los linfocitos T_H1 o T_H2, una elección que influye profundamente sobre la progresión de la enfermedad (figura 8-15). En pacientes con una respuesta con sesgo de T_H1, las citocinas elaboradas por los linfocitos T_H1 ayudan a los macrófagos infectados a suprimir el crecimiento y la diseminación de las bacterias. Aunque la inflamación crónica daña la piel y los nervios periféricos, la enfermedad avanza lentamente y los pacientes por lo general no mueren por ello. Para pacientes con una respuesta con sesgo de T_H2, el resultado es bastante diferente: aunque se elaboran grandes cantidades de anticuerpos específicos del patógeno, son ineficaces contra las bacterias que se esconden dentro de los macrófagos. Al crecer sin restricción, las bacterias se diseminan a otras partes del cuerpo, lo que provoca destrucción tisular macroscópica, que a la larga es letal. Los síntomas

visibles de enfermedad en pacientes con lepra que establecen una respuesta T_H1 o T_H2 son tan diferentes que los trastornos reciben nombres distintos: lepra tuberculoide y lepra lepromatosa, respectivamente (figura 8-16). Estos dos trastornos son infecciones crónicas en que el sistema inmunitario no consigue eliminar el patógeno micobacteriano.

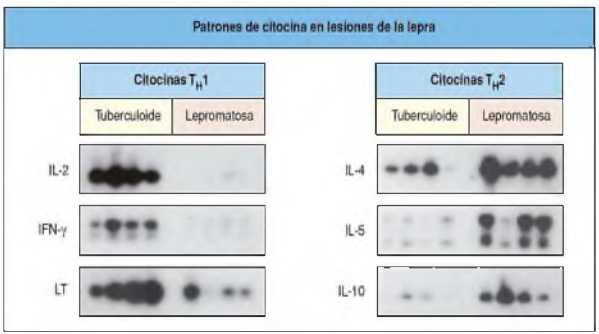


Figura 8-15. Las citocinas T_H1 caracterizan a la lepra tuberculoide, en tanto que las citocinas T_H2 definen a la lepra lepromatosa. Aquí se muestra un inmunoensayo de Northern mRNA para seis citocinas en el tejido de biopsia de lesiones de cuatro pacientes con lepra lepromatosa y cuatro pacientes con lepra tuberculoide. Predominan las citocinas T_H1 típicas en la forma tuberculoide, en tanto que los linfocitos T_H2 típicos predominan en la forma lepromatosa. La linfotoxina (LT) es una citocina T_H1 característica que es estructural y funcionalmente similar a TNF-α. Las imágenes de las citocinas son cortesía de R.L. Modlin.

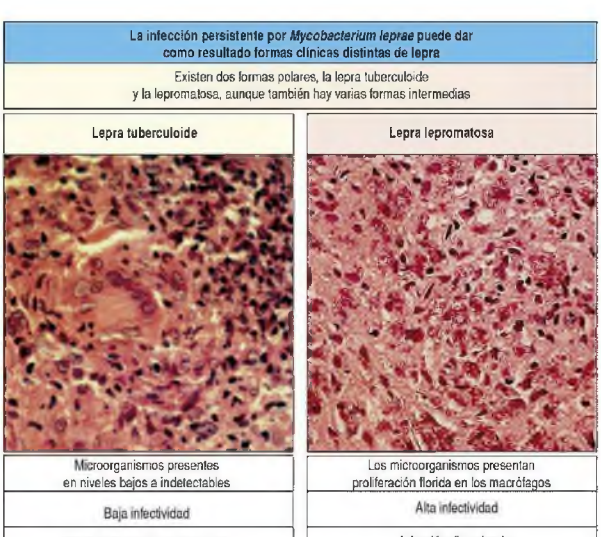


Figura 8-16. Las respuestas a *Mycobacterium leprae* se diferencian nítidamente en la lepra tuberculoide y la lepra lepromatosa. Las micrografías muestran cortes de biopsias de lesiones teñidas con hematoxilina y eosina. La infección por bacilos de *M. leprae*, que se observan en la micrografía de la derecha como numerosos puntos rojos oscuros dentro de macrófagos, pueden producir dos formas muy distintas de la enfermedad. En la lepra tuberculoide (izquierda), la proliferación del microorganismo es bien controlada por linfocitos tipo T_H1 que activan macrófagos infectados. La lesión tuberculoide característica contiene pequeños nódulos llamados granulomas en que los macrófagos se organizan de tal forma que contienen tanto la infección como la inflamación a un área localizada. Por lo tanto, en esta enfermedad sólo hay daño local de nervios periféricos. En la lepra lepromatosa (derecha), la infección se disemina ampliamente y los bacilos se reproducen sin control en los macrófagos. En las fases tardías hay daño grave del tejido conjuntivo y del sistema nervioso periférico. Hay varias etapas intermedias entre las dos formas polares de lepra clínica. Micrografías cortesía de G. Kaplan.

8-12 Los linfocitos T CD8 vírgenes requieren mayor activación que los linfocitos T CD4 vírgenes

Los linfocitos T CD4 cooperadores son funcionalmente diversos pero interactúan con relativamente pocos tipos de células blanco: linfocitos, fagocitos y granulocitos. En contraste, los linfocitos T CD8 citotóxicos son homogéneamente funcionales, pero tienen que interactuar con un rango más amplio de células blanco. Estas abarcan todas las células que son susceptibles a una infección viral o microbiana, que en una primera aproximación incluye a todas las células del cuerpo humano. Los linfocitos T CD8 son elementos fundamentales en la defensa contra las infecciones intracelulares, la mayoría de las cuales son infecciones virales. Debido a la naturaleza inherentemente destructora de los linfocitos T CD8, la activación de los linfocitos T CD8 vírgenes en los tejidos linfoides secundarios no se realiza a la ligera y requiere una actividad coestimuladora más potente que la activación de los linfocitos T CD4 vírgenes.

Los linfocitos T CD8 vírgenes reconocen a los antígenos presentados en las moléculas MHC clase I de las células dendríticas maduras. Para algunas infecciones virales, la interacción de un linfocito T CD8 virgen específico del virus con una célula dendrítica que presenta el complejo péptido:MHC clase I es suficiente para que procedan la activación y la diferenciación. Cuando se activa por el antígeno y la molécula coestimuladora de la célula dendrítica, el linfocito T CD8 virgen sintetiza tanto la citocina IL-2 como su receptor de alta afinidad, que en conjunto inducen a los linfocitos T CD8 para que proliferen y se diferencien (figura 8-17, recuadros izquierdos).

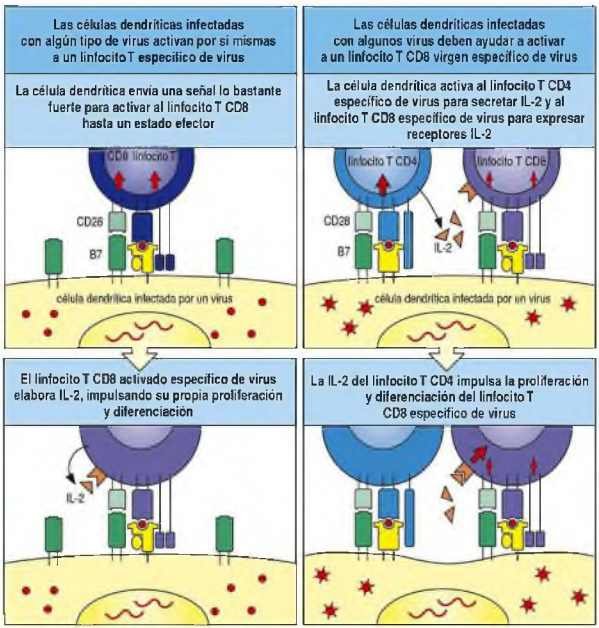


Figura 8-17. Dos vías de activación de un linfocito T CD8 virgen. Los recuadros de la izquierda muestran el modo en que un linfocito T CD8 virgen puede ser activado directamente por una célula dendrítica infectada por virus. Los recuadros derechos muestran cómo una célula dendrítica (u otra célula infectada por un virus que exprese moléculas MHC clase II) que induce una coestimulación insuficiente puede recibir ayuda de los linfocitos T CD4 efectores para activar los linfocitos T CD8 vírgenes específicos de virus. En esta situación, la IL-2 secretada por el linfocito T CD4 actúa directamente sobre el linfocito T CD8 virgen, interactuando con la misma célula dendrítica y proporcionando el impulso necesario para activar al linfocito T CD8 (recuadros derechos).

Para otras infecciones virales, las células dendríticas por sí solas son insuficientes para activar a los linfocitos T CD8 vírgenes y requieren de la ayuda de los linfocitos T CD4 efectores específicos del virus, lo que da la IL-2 necesaria para "arrancar" la activación. La célula dendrítica debe

interactuar de forma simultánea tanto con los linfocitos T CD8 vírgenes como los linfocitos T CD4 efectores, con los primeros reconociendo un complejo péptido viral:complejo MHC clase I en la superficie de la célula dendrítica y los segundos un complejo viral péptido:cMHC clase II (figura 8-17, recuadros derechos). El linfocito CD4 efector se activa para elaborar y secretar IL-2, que después se une a los receptores IL-2 inducidos en el linfocito T CD8 por su interacción específica de antígeno con la célula dendrítica. La combinación de señales intracelulares generadas del receptor IL-2, el receptor del linfocito T, el correceptor CD8 y el receptor coestimulador CD28 impulsa al linfocito T CD2 para proliferar y diferenciarse.

Los requerimientos más estrictos para la activación de los linfocitos T CD8 vírgenes significan que éstos sólo se activan cuando la evidencia de infección es inequívoca. Los linfocitos T citotóxicos dañan cualquier tejido al cual se dirijan, y sus acciones sólo serán benéficas para el hospedador si se elimina un patógeno en el proceso. Incluso entonces, las acciones de esos linfocitos pueden tener efectos nocivos. Por ejemplo, en el combate de las infecciones virales en las vías respiratorias, los linfocitos T citotóxicos impiden la multiplicación del virus al destruir la capa epitelial, pero esto hace al tejido subyacente vulnerable a una infección bacteriana secundaria.

Resumen

Todos los tipos de respuesta inmunitaria adaptativa son iniciados por la activación de linfocitos T vírgenes específicos de antígeno. Su proliferación y diferenciación para formar grandes clonas de linfocitos T efectores específicos de antígeno constituyen la primera etapa en una respuesta inmunitaria primaria. La activación de linfocitos T ocurre en los tejidos linfáticos secundarios, donde las células dendríticas que transportan antígeno del sitio de la infección se encuentran con los linfocitos T vírgenes específicos de antígeno provenientes de la sangre o de la linfa. La activación y diferenciación de los linfocitos T requieren señales de los receptores de linfocitos T y del complejo CD3, el correceptor y el receptor coestimulador CD28. Esas señales se proporcionan cuando un linfocito T virgen se encuentra con una célula dendrítica que presenta el antígeno apropiado y expresan las moléculas coestimuladoras B7. La combinación de estas señales induce muchos cambios en el patrón de expresión génica de dichas células, incluida la producción de IL-2, una citocina producida por los linfocitos T esencial para su expansión clonal y diferenciación en linfocitos T efectores. Todo el proceso de activación y diferenciación del linfocito T ocurre en el ambiente inmediato de la célula dendrítica, y durante ese tiempo primero el linfocito T virgen y luego su numerosa progenie mantienen el contacto con las dendritas de la célula dendrítica.

Las moléculas coestimuladoras B7, que interactúan con CD28 en el linfocito T, no son expresadas de manera ubicua por las células dendríticas, sino que son inducidas por la presencia de infección y las señales que se generan cuando los receptores de la inmunidad innata detectan productos microbianos. Esto asegura que los linfocitos T vírgenes no reaccionen a sus antígenos específicos en ausencia de infección y constituye un mecanismo de tolerancia periférica que impide la activación de los linfocitos T vírgenes que expresan receptores que unen autoantígenos en ausencia de infección. Cuando un linfocito T se une a antígeno específico, la falta de coestimulación induce anergia, un estado de tolerancia.

Se emplean mecanismos similares para activar linfocitos T CD4 y linfocitos T CD8 vírgenes. La activación de los linfocitos T CD8 vírgenes produce una población relativamente homogénea de linfocitos T efectores citotóxicos que pueden destruir una amplia variedad de células blanco que pueden ser infectadas por un virus. En contraste, los linfocitos T CD4

efectores presentan una diversidad funcional considerable, pero sus interacciones se confinan a ayudar a las células mieloides y linfoides del sistema inmunitario a responder a la infección y a regular esa respuesta. Se distinguen cinco subtipos principales de linfocitos T CD4 efectores –T_H1, T_H2, T_H17, T_{FH} y linfocitos T reguladores –todos los cuales tienen funciones distintivas y complementarias en la respuesta inmunitaria.

Las propiedades y las funciones de los linfocitos T efectores

Después de completar su diferenciación en los tejidos linfáticos secundarios, los linfocitos T efectores se separan por sí mismos de la célula dendrítica que promovió su diferenciación. Los linfocitos CD8 efectores y CD4 T_H1, T_H2, T_H17 y linfocitos T reguladores dejan el tejido linfoide y entran en la circulación para buscar sitios de infección. Permaneciendo en el tejido linfoide secundario, los linfocitos CD4 T_{FH} se mueven al área de los linfocitos B, donde activan la respuesta de los linfocitos B a la infección. Todas las funciones de los linfocitos T efectores se activan mediante el reconocimiento de un antígeno peptídico presentado por las moléculas MHC clase I o clase II en la célula blanco. El linfocito T efector y la célula blanco forman un par conjugado conectado por una sinapsis, mediante el cual el linfocito T suministra moléculas efectoras que afectan profundamente a la célula blanco. Los linfocitos CD8 efectores inducen a sus células blanco para que mueran, en tanto que los linfocitos T_H1, T_H2, T_H17 y T_{FH} ayudan a sus células blanco a atacar la infección. Los linfocitos T reguladores previenen un ataque excesivo, y sus blancos son otros linfocitos T efectores. Debido a que los linfocitos T efectores son la progenie de los linfocitos T vírgenes que fueron elegidos por un proceso altamente selectivo, los requerimientos para la activación de las células efectoras son menos demandantes que los aplicados a los linfocitos T vírgenes. Esto permite que los linfocitos T efectores se movilicen con rapidez para confrontar una infección. En esta parte del capítulo, estas diferencias entre los linfocitos T efectores y los linfocitos T vírgenes se consideran primero, seguidas por una comparación de las funciones efectoras especializadas de los varios linfocitos T efectores.

8-13 Los linfocitos T CD8 efectores y CD4 T_H1, T_H2 y T_H17 actúan en los sitios de infección

Después de la diferenciación en los tejidos linfoides secundarios, los linfocitos T CD8 citotóxicos y los linfocitos CD4 T_H1, T_H2 y T_H17 viajan al tejido infectado para realizar su función. Para prepararlos para este fin, la diferenciación de los linfocitos T efectores de los linfocitos T vírgenes implica cambios en las moléculas de superficie celular que facilitan su viaje al sitio de infección y el desempeño de sus funciones en ese lugar (figura 8-18).

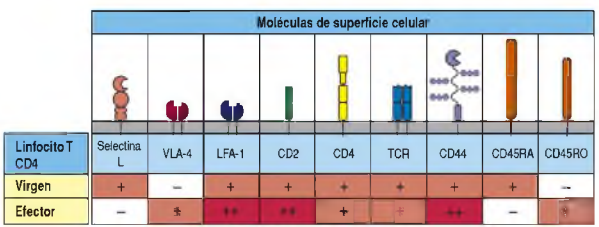


Figura 8-18. La activación de los linfocitos T cambia la expresión de varias moléculas de superficie celular. Los linfocitos T vírgenes en reposo expresan selectina L, lo que les permite dirigirse a los ganglios linfáticos. Los linfocitos T efectores expresan VLA-4, permitiéndoles entrar al tejido infectado. Las mayores cantidades de moléculas de adhesión LFA-1, CD2 y CD44 permiten al linfocito T efector hacer interacciones más fuertes con las células blanco. Los cambios en CD45 aumentan la capacidad de los linfocitos T efectores de interactuar con las células blanco. Se muestra la superficie celular del linfocito T CD4; los linfocitos T CD8 tienen propiedades similares

Algunas de las diferencias en la superficie celular que distinguen a los linfocitos T efectores de los linfocitos T vírgenes afectan las moléculas de adhesión. Estos cambios permiten que los linfocitos T dejen el tejido linfoide secundario, viajen al torrente sanguíneo y después dejen la sangre en el tejido inflamado. Selectina L, que permite que los linfocitos T vírgenes puedan entrar a los ganglios linfáticos desde la sangre, es remplazada en los linfocitos T efectores por la integrina **VLA-4,** que se une a la molécula de adhesión VCAM-1 (figura 8-19). Las células endoteliales activadas de los vasos sanguíneos en los sitios inflamatorios

expresan VCAM-1 y de este modo pueden detener a los linfocitos T efectores que pasan, y los dirigen para que entren al tejido infectado. Mediante estas alteraciones de la superficie de los linfocitos T, los linfocitos T efectores se excluyen de regresar al tejido linfoide secundario y se les ordena que entren a los tejidos infectados donde se requiere su actividad.

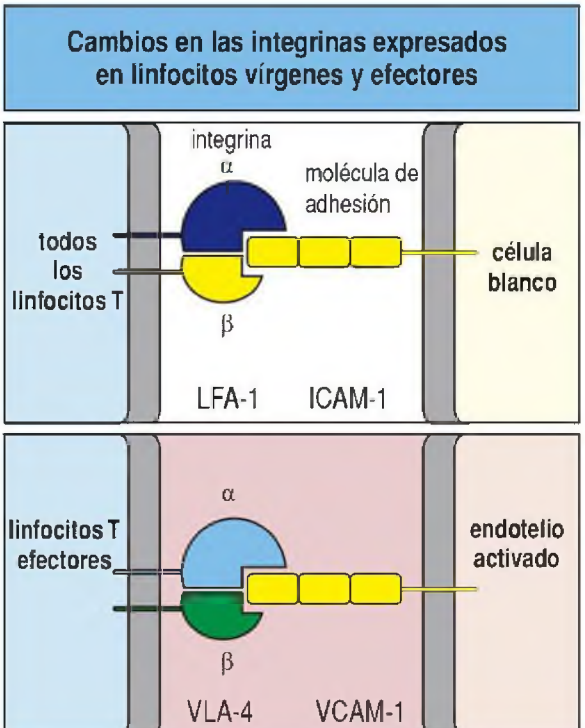


Figura 8-19. La integrina VLA-4 permite a los linfocitos T efectores dirigirse al tejido inflamado. La integrina LFA-1 es una molécula de adhesión que se une a los ICAM y es expresada por todos los leucocitos. LFA-1 contribuye a las interacciones de linfocitos T con diversos tipos de célula blanco (recuadro superior). Además de LFA-1, los linfocitos T efectores expresan una segunda integrina, VLA-4, que se une a la molécula de adhesión VCAM-1 (recuadro inferior). VCAM-1, que se expresa de forma selectiva en el endotelio de los vasos sanguíneos en el tejido inflamado y recluta linfocitos T efectores de la sangre al tejido infectado.

Al entrar al sitio infectado, un linfocito T efector forma contactos transitorios con las células tisulares, buscando una célula blanco que está presentado su antígeno específico. Para facilitar la formación de estos contactos transitorios, los linfocitos T efectores expresan dos a cuatro veces más CD2 y moléculas de adhesión celular LFA-1 que los linfocitos T vírgenes, lo que los hace más sensibles que las células presentadoras de antígenos a las menores cantidades de ICAM-1 y LFA-3 en la mayoría de las células tisulares (véase la figura 8-18). Sin la participación específica del receptor de linfocitos T, la interacción de los linfocitos T efectores con una célula blanco es breve. Pero si el receptor de linfocito T tiene éxito para unir un complejo péptido:MHC, se induce un cambio conformacional entre el linfocito T y la célula blanco ahora unida.

Los linfocitos T efectores y vírgenes difieren de forma considerable en su reconocimiento de los antígenos. Las señales provenientes del receptor de linfocito T y del correceptor son suficientes para activar a los linfocitos T efectores, en tanto que estas señales por sí solas inducen anergia en los linfocitos T vírgenes (véase la sección 8-8). Así, la coestimulación mediante CD28 y moléculas B7 no es necesaria para activar la respuesta de los linfocitos T efectores. Para las células CD8, esta relajación en los requerimientos de activación es de importancia particular debido a que significa que son capaces de eliminar cualquier tipo de célula que se infecte con un virus (figura 8-20). Para los linfocitos T CD4 efectores, el rango de células blanco potenciales también se expande. Los linfocitos T vírgenes son activados sólo por el reconocimiento de un antígeno en las células dendríticas, en tanto que los linfocitos T CD4 efectores son capaces de reconocer antígenos en todas las células que expresan moléculas MHC clase II. Además de las células presentadoras de antígeno profesionales, incluyen muchos otros tipos celulares, lo que incluye linfocitos T y células endoteliales vasculares, que se inducen para expresar MHC clase II por IFN-γ secretada por linfocitos NK y linfocitos T efectores en los sitios de infección. Por tanto, la coestimulación se considera como el mecanismo que restringe el inicio de respuestas de linfocitos T en el microambiente ordenado de los tejidos linfoides secundarios. El relajar la necesidad de coestimulación permite que los linfocitos T efectores funcionen con rapidez y eficacia en el ambiente caótico de los tejidos infectados e inflamados.

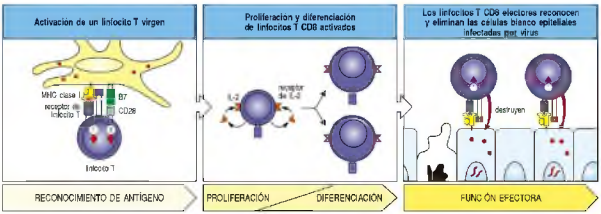


Figura 8-20. La activación de linfocitos T vírgenes requiere señales coestimuladoras pero no así para la activación de los linfocitos T efectores. Para la activación de linfocitos T vírgenes se requiere de señales intracelulares del receptor coestimulador CD28, así como del receptor y correceptor de linfocito T (recuadro izquierdo). Después de la proliferación y diferenciación del linfocito T virgen activado (recuadro central), las células efectoras resultantes pueden reconocer y responder a blancos que presentan el antígeno específico pero carecen de las moléculas coestimuladoras B7 que activan CD28 (recuadro derecho). Ni los linfocitos T CD4 o CD8 efectores requieren señales coestimuladoras para su activación. Aquí se muestra un linfocito T CD8.

8-14 Las funciones de los linfocitos T efectores están mediadas por citocinas y citotoxinas

Los linfocitos T efectores siempre ejercen sus funciones en el contexto de un par conjugado con una célula blanco. En el área localizada de contacto entre las dos células se forma un linfocito T en que el receptor de linfocito T y el correceptor se unen al complejo de un antígeno peptídico y la molécula MHC. En la sinapsis, las moléculas efectoras elaboradas por el linfocito T se envían a la célula blanco. Las moléculas que median las funciones efectoras de linfocito T son de dos tipos: citocinas que alteran la conducta de los linfocitos T; y las proteínas citotóxicas o **citotoxinas,** que eliminan a las células blanco. Todos los linfocitos T efectores elaboran citocinas, en tanto que las citotoxinas sólo son elaboradas por los linfocitos T CD8 efectores (figura 8-21).

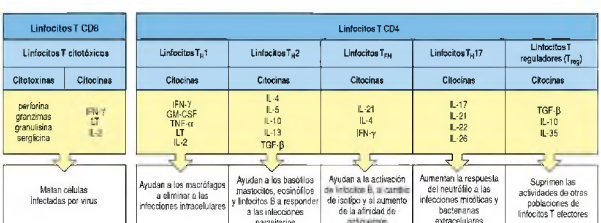


Figura 8-21. Moléculas efectoras de los linfocitos T CD8 citotóxicos y los linfocitos T CD4 cooperadores.

Las citocinas son pequeñas proteínas secretoras y proteínas unidas a membrana que son componentes esenciales de la inmunidad innata (véase la sección 3.4) y adaptativa. Controlan todos los aspectos de la respuesta inmunitaria al unirse a los receptores de superficie celular llamados receptores de citocina. Las señales intracelulares generadas por estas interacciones inducen cambios de la expresión génica dentro de la célula blanco. Mediante una acción autocrina, las citocinas pueden amplificar la respuesta inmunitaria, como se aprecia en forma extrema en las respuestas polarizadas de linfocitos T en las dos formas de lepra (véase la sección 8-11). Mediante la acción paracrina, las citocinas proporcionan

comunicación y cooperación entre diferentes tipos celulares en la respuesta inmunitaria. Muchas de las citocinas elaboradas por los linfocitos T se conocen como **interleucinas** y se les han asignado números en serie de acuerdo al orden en que se descubrieron: IL-1. IL-2, IL-3 y así sucesivamente. Las citocinas elaboradas por los linfocitos también se conocen como **linfocinas,** pero en esta obra se usa el término general citocina para todas estas moléculas con relación funcional.

Los linfocitos T elaboran numerosas citocinas y se usan en diferentes combinaciones para influir sobre los diversos tipos de células blanco. Las citocinas clave distinguen los cinco tipos principales de linfocitos T CD4 cooperadores –T_H1, T_H2, T_H17, T_{FH} y linfocitos T reguladores (véase la figura 8-14)- pero estas subpoblaciones pueden subdividirse aún más con base en las otras citocinas que elaboran. Las citocinas se elaboran sólo después de que un linfocito T efector ha formado un par conjugado con la célula blanco, donde se suministran a demanda a la célula blanco. Las citocinas nunca se elaboran y almacenan en el linfocito T CD4 para su uso futuro (véase la figura 8-21).

Las citotoxinas son menores en número que las citocinas. En contraste con las citocinas, los linfocitos T CD8 efectores producen citotoxinas en cantidades y las almacenan en los **gránulos líticos** antes de que se encuentren con una célula blanco. Las citotoxinas abarcan a las **granzimas** (una familia de cinco proteasas de serina), una proteína que altera la membrana llamada **perforina,** los proteoglucanos **serglicina** y **granulsina,** una proteína que se relaciona con las membranas. Los mecanismos de eliminación usados por los linfocitos T CD8 de inmunidad adaptativa y los linfocitos NK de la inmunidad innata son muy similares, al igual que la morfología y los contenidos de los gránulos líticos (véase la sección 3-19). En lo que difieren los linfocitos T CD8 y los linfocitos NK es en la forma en que distinguen a las células infectadas de las células sanas. Para los linfocitos T CD8, esta función se cumple por un solo receptor dedicado, el receptor de linfocito T, en tanto que los linfocitos NK usan diversos receptores distintos.

8-15 Las citocinas cambian los patrones de expresión génica en las células que son blanco de los linfocitos T efectores

Las citocinas actúan en la vecindad inmediata del linfocito T efector y sólo por breves periodos. Las citocinas unidas a membrana en el linfocito T afectan a la célula blanco sólo en el área inmediata de la sinapsis inmunitaria. La secreción de citocinas solubles también se concentra en la sinapsis inmunitaria. Las citocinas relacionadas con la membrana pueden lograr su efecto con una menor cantidad y afinidad para el receptor de citocina que las citocinas secretadas; también pueden contribuir a la fuerza adhesiva entre un linfocito T efector y su blanco. Al ser proteínas solubles, las citocinas secretadas tienen la posibilidad de alejarse del linfocito T que las elaboró y ejercer sus efectos sobre células distintas al blanco del linfocito T. Algunas citocinas, como TNF-α, están compuestas tanto en forma asociada a membrana como solubles.

Muchos receptores de citocina abarcan dos proteínas de membrana que en conjunto forman el sitio de unión de citocina pero no interactúan entre sí en ausencia de una citocina. La presencia de la citocina impulsa la formación del complejo de citocina y receptor de citocina (figura 8-22). En relación con las colas citoplásmicas de los dos polipéptidos receptores de citocinas se encuentran las formas inactivas de proteínas cinasas conocidas como **cinasas Janus (JAK).** La dimerización de los polipéptidos receptores inducidos por la unión a citocinas también dimeriza las cinasas Janus, convirtiéndolas en enzimas activas. Las cinasas fosforilan entonces proteínas conocidas como **STAT** (transductores de señales y activadores de la transcripción). Las STAT fosforiladas se dimerizan, lo que les permite moverse del citoplasma al núcleo, donde cambian el patrón de expresión génica en la célula blanco. Tanto JAK como STAT son familias de proteínas, con sus miembros usándose en combinaciones distintivas con los diversos receptores de citocinas para realizar diferentes cambios en la expresión génica. Las vías de señalización JAK-STAT son cortas, directas y eficientes, lo que permite que las células blanco respondan con rapidez a la estimulación por citocinas.

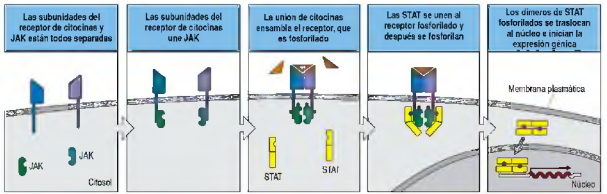


Figura 8-22. El ensamblaje inducido por citocinas de un receptor de citocinas y de las moléculas de señalización JAK y STAT relacionadas cambia con rapidez la expresión génica. Las subunidades del receptor de citocina no se relacionan en ausencia de citocina (primer recuadro). La cola citoplasmática de cada subunidad de receptor de citocina se une a la cinasa JAK (segundo recuadro). El receptor se ensambla en presencia de una citocina. Las JAK se unen, se activan y fosforilan las subunidades del receptor (tercer recuadro). Dos STAT se unen al receptor fosforilado y ellas, también, son fosforiladas por JAK (cuarto recuadro). Las STAT fosforiladas se dimerizan, se disocian del receptor de citocina y se dirigen al núcleo, donde activan la transcripción de varios genes que contribuyen a la repuesta inmunitaria adaptativa (quinto recuadro). Esta vía es seguida por muchas citocinas y usan las diferentes combinaciones de los miembros de la familia STAT.

Los efectos de las citocinas también pueden desactivarse sin demora. Un mecanismo se destina para que las fosfatasas intracelulares eliminen los grupos fosfato de JAK, STAT y los receptores de citocinas que son fundamentales para la señalización. Un segundo mecanismo involucra una familia de proteínas inhibidoras llamadas supresoras de proteínas de señalización de citocinas (SOCS). Al unirse directamente con los residuos de tirosina fosforilados de los receptores de citocina y JAK, las proteínas SOCS inhiben la vía de señalización y también ponen en la mira a sus componentes para degradación.

8-16 Los linfocitos T CD8 son asesinos selectivos y seriales de las células blanco en los sitios de infección

Una vez dentro de la célula, un patógeno se torna inaccesible a anticuerpos y otras proteínas solubles del sistema inmunitario. Puede ser eliminado por los esfuerzos de la célula misma o por ataque directo del sistema inmunitario contra la célula infectada. La función de los linfocitos T CD8 citotóxicos es destruir las células abrumadas por una infección intracelular. De manera global, el sacrificio de las células infectadas sirve para impedir que la infección se propague a las células sanas. La importancia de los linfocitos T citotóxicos en el combate de las infecciones causadas por virus se observa en personas que carecen de linfocitos T funcionales y sufren infecciones virales persistentes, lo que indica la importancia de los linfocitos T citotóxicos para la defensa contra los virus.

Después de la activación por antígeno específico y como parte de su diferenciación en el tejido linfoide secundario, los linfocitos T CD8 sintetizan proteínas citotóxicas o citotoxinas en formas inactivas y las empacan en gránulos líticos unidos a membrana. Los linfocitos T CD8 efectores migran entonces a los sitios de infección para buscar las células infectadas que presentan sus antígenos específicos. En los sitios de infección, los linfocitos CD8 citotóxicos y las células blanco infectadas están rodeados por células de tejidos sanos y células del sistema inmunitario que han infiltrado al tejido infectado. Debido a su especificidad antigénica, los linfocitos T citotóxicos eligen sólo a las células infectadas para su ataque y respetan a las células sanas. El linfocito T enfoca la secreción de gránulos a una pequeña área localizada de la sinapsis, donde se une a la célula blanco (figura 8-23). Aquí la membrana del gránulo se fusiona con la membrana plasmática del linfocito T y descarga sus contenidos en la superficie de la célula blanco. De esta forma, los gránulos citotóxicos no atacan a los vecinos sanos de una célula infectada ni eliminan al linfocito T en sí mismo. A medida que la célula blanco comienza a morir, el linfocito T citotóxico se libera de la célula blanco y comienza a elaborar nuevos gránulos. Una vez que se elaboran nuevos gránulos, el linfocito T citotóxico es capaz de eliminar otra célula blanco. De esta forma, un linfocito T citotóxico puede eliminar en sucesión a muchas células infectadas (figura 8-24).

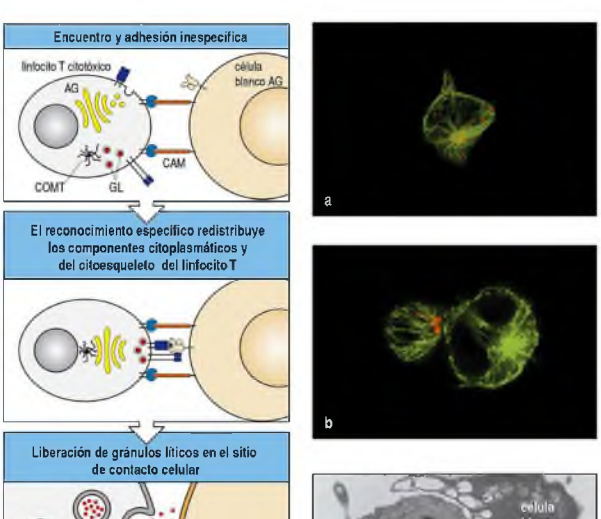


Figura 8-23. Los linfocitos T CD8 eliminan a las células infectadas mediante la secreción de gránulos líticos y el envío enfocado de citotoxinas a la superficie de la célula blanco. La adhesión inespecífica inicial del linfocito T CD8 a una célula blanco no altera los gránulos líticos (GL) (recuadro superior izquierdo). La activación del receptor de antígeno hace que el linfocito T se polarice: el citoesqueleto de actina cortical en el sitio de contacto se reorganiza, permitiendo al centro de organización de microtúbulos (COMT), al aparato de Golgi (AG) y a los gránulos líticos, alinearse hacia la célula blanco (recuadro central izquierdo). La fusión de las membranas del gránulo con la membrana plasmática libera las citotoxinas almacenadas en los gránulos líticos directamente sobre la membrana de la célula blanco (recuadro inferior izquierdo). La microfotografía en el recuadro **a** muestra un linfocito T citotóxico aislado y sin unir. Los microtúbulos están teñidos de verde y los gránulos líticos de rojo. Nótese cómo los gránulos líticos están dispersos a lo largo del linfocito T. El recuadro **b** presenta un linfocito T citotóxico unido a una célula blanco (más grande). Los gránulos líticos están ahora agrupados en el sitio de contacto célula-célula en el linfocito T unido. La microfotografía en el recuadro **c** muestra el deterioro de la

célula blanco después de la liberación de los gránulos de su linfocito T citotóxico. Las microfotografías son cortesía de G. Griffiths y J. Stinchcombe.

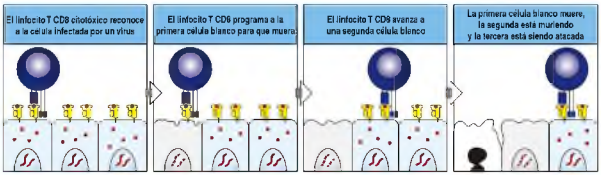


Figura 8-24. Los linfocitos T CD8 citotóxicos pueden eliminar en sucesión varias células blanco infectadas. Cuando un linfocito T CD8 reconoce un complejo péptido:MHC clase I en una célula infectada (primer recuadro), programa a la célula infectada para que muera por apoptosis (segundo recuadro). El linfocito T se desprende entonces de la primera célula blanco, sintetiza una nueva serie de gránulos líticos, y busca una segunda célula blanco para atacar (tercer recuadro). El ciclo se repite con un ataque sobre una tercera célula blanco (cuarto recuadro).

Además de su acción citotóxica, los linfocitos T CD8 también contribuyen a la respuesta inmunitaria al secretar citocinas. Una de estas es el IFN-γ, que inhibe la replicación de virus en las células infectadas y aumenta el procesamiento de los antígenos virales y su presentación por las moléculas MHC clase I. El IFN-γ también activa a los macrófagos en la proximidad de los linfocitos T citotóxicos. Los macrófagos se deshacen de las células infectadas moribundas, dando más espacio a los linfocitos T para maniobrar, y ayudan también al tejido dañado a sanar y regenerarse.

8-17 Los linfocitos T citotóxicos destruyen sus células blanco al inducirles apoptosis

Las células destruidas por linfocitos T CD8 citotóxicos no sufren lisis ni desintegración, como las células que experimentan necrosis por daño físico o químico, sino que mueren por **apoptosis** (figura 8-25). Esta forma de muerte celular, que se utiliza de forma generalizada en el sistema inmunitario para eliminar células no deseadas o peligrosas (véase, por ejemplo, la sección 6-3), induce a una célula a cometer suicidio desde dentro. Al arrugarse y contraerse sin escape del contenido celular, deja un residuo limpio y seco. La apoptosis, también llamada **muerte celular programada**, impide no sólo la multiplicación del patógeno sino también la liberación de bacterias o partículas virales infecciosas desde la célula infectada.

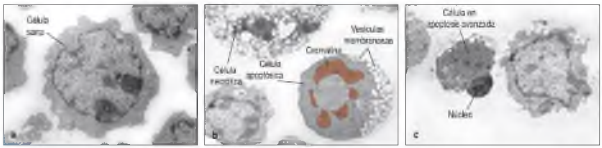


Figura 8-25 Apoptosis o muerte celular programada. El recuadro **a** es la micrografía electrónica de una célula sana con núcleo normal. En la parte inferior derecha del recuadro **b** se observa una célula en una fase temprana de la apoptosis. En el núcleo, la cromatina se ha condensado (en rojo); la membrana plasmática está bien definida y de ella se desprenden vesículas. En contraste, la membrana plasmática de la célula necrótica mostrada en la parte superior izquierda del recuadro **b** está mal definida. La célula intermedia en el recuadro **c** se encuentra en una fase tardía de la apoptosis. Tiene un núcleo muy condensado y ninguna mitocondria, y el citoplasma y las membranas celulares se han perdido casi por completo por desprendimiento de vesículas. Micrografías cortesía de R. Windsor y E. Hirst.

Después de depositarse en la superficie de la célula blanco (véase la sección 8-16), la combinación de perforina, granulisina y serglicina produce poros en la membrana de la célula blanco y permite la entrada de granzimas al interior de la célula. Una vez dentro de la célula blanco, las cinco granzimas, que son proteasas de serina, inician una cadena de reacciones de escisión proteolítica que conduce a la activación de nucleasas dentro de la célula blanco. Las nucleasas degradan el DNA de la célula blanco mediante escisión entre los nucleosomas para dar fragmentos

de DNA que son pares de bases en múltiplos de 200 y característicos de la apoptosis. A la larga el núcleo se altera, con la pérdida acompañante de la integridad de la membrana y la morfología de la célula normal. La célula se destruye a sí misma desde el interior; se encoge al desprenderse de las vesículas envueltas en membrana (figura 8-25; recuadro central) y la degradación de los contenidos celulares, hasta que queda poco de ella. Los cambios en la membrana plasmática causados por la apoptosis son reconocidos por los fagocitos, que captan y eliminan a las células moribundas. Los mecanismos apoptósicos que degradan las células humanas infectadas también actúan en el patógeno infectante. En particular, la degradación de los ácidos nucleicos virales impide el ensamblaje de partículas virales infecciosas que podrían causar más infección si escaparan de la célula moribunda. Un contacto de cinco minutos entre un linfocito T citotóxico y su célula blanco es todo lo que se requiere para que ésta sea programada para morir, aunque la evidencia visible de la muerte tarda más tiempo en hacerse obvia (figura 8-26).

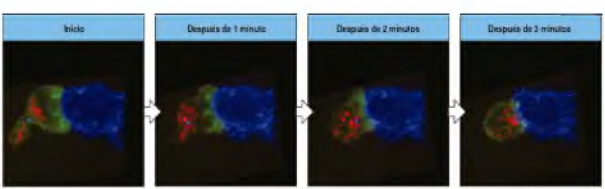


Figura 8-26. Curso temporal de la liberación de citotoxina después de que un linfocito T citotóxico encuentra su blanco. Los cuatro recuadros muestran fotografías tomadas a intervalos de un linfocito T citotóxico (a la izquierda) que ataca a una célula blanco (teñida de azul, a la derecha). Los gránulos líticos del linfocito T están marcados con un tinte fluorescente rojo; los túbulos de actina en el área de contacto del linfocito T y la célula blanco están teñidos de verde. En el primer recuadro, el linfocito T acaba de establecer contacto con la célula blanco y este evento se denomina Inicio. En este momento, los gránulos del linfocito T están alejados del punto de contacto con la célula blanco. Después de un minuto (segundo recuadro), los gránulos han empezado a moverse hacia el punto de unión de la célula blanco, un movimiento que esencialmente se completa después de tres minutos (último recuadro). Nótese que al pasar el tiempo hay un mayor enfoque de los gránulos citotóxicos hacia una pequeña área en la superficie de la célula blanco. Microfotografías cortesía de A.T. Ritter y G. Griffiths.

8-18 Los linfocitos CD4 T_H1 efectores inducen la activación de macrófagos

La función principal de los linfocitos CD4 T_H1 es ayudar a los macrófagos en los sitios de infección para volverse más eficaces en la captación y destrucción de patógenos. Cuando los linfocitos T_H1 llegan al tejido infectado, los macrófagos residentes han estado fagocitando y degradando a los patógenos como parte de la respuesta inmunitaria innata, y presentan péptidos derivados del patógeno en sus moléculas MHC clase II. Si el receptor de antígeno de un linfocito T_H1 reconoce su antígeno en la superficie de un macrófago, el linfocito T_H1 y el macrófago forman un par conjugado con una sinapsis en la que se intercambian información y material (véase la sección 8-14). Las citocinas secretadas por el linfocito T_H1 inducen cambios en el macrófago que mejoran su desempeño. Un beneficio es que los fagosomas que contienen patógenos capturados se fusionan de forma más eficaz con los lisosomas, la fuente de las enzimas hidrolíticas de degradación (véase la figura 3-16, p.60). Un segundo beneficio es la mayor síntesis de agentes microbicidas potentes como radicales de oxígeno, óxido nítrico (NO), y proteasas, que funcionan en conjunto para destruir los patógenos cautivos. La promoción general de la función del patógeno inducida por los linfocitos T efectores se denomina **activación del macrófago.**

Los macrófagos requieren dos señales de activación, las cuales pueden ser proporcionadas por los linfocitos T_H1 efectores. La señal primaria la proporciona IFN-γ, la citocina T_H1 característica, cuando se une al receptor IFN-γ en los macrófagos. La señal secundaria la proporciona el **ligando CD40,** en la membrana del linfocito T_H1 que se une a su receptor, **CD40,** en el macrófago. La combinación de señales intracelulares provenientes de los receptores CD40 e IFN-γ induce los cambios en la expresión génica que activa los macrófagos (figura 8-27). El IFN-γ secretado por los linfocitos T CD8 también puede contribuir a la activación de los macrófagos.

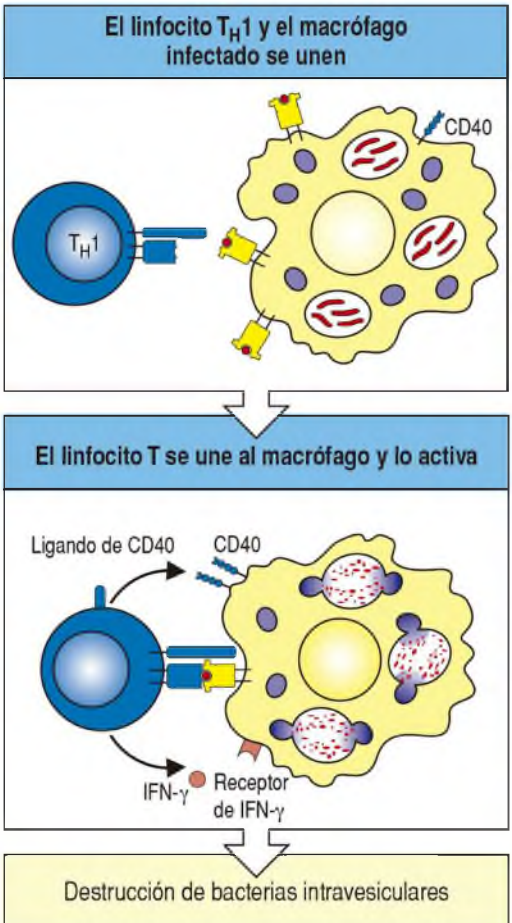

El linfocito T_H1 y el macrófago infectado se unen
CD40
T_H1
El linfocito T se une al macrófago y lo activa
Ligando de CD40
CD40
IFN-γ
Receptor de IFN-γ
Destrucción de bacterias intravesiculares

Figura 8-27. Cuando un linfocito T_H1 específico para un péptido bacteriano contacta un macrófago que presenta el péptido, el linfocito es inducido a secretar la citocina activadora de macrófagos llamada interferón γ (IFN-γ) y también a expresar el ligando de CD40 en su superficie. Juntas, estas proteínas recién sintetizadas activan el macrófago para que destruya las bacterias instaladas dentro de sus vesículas.

Después de formar un par cognado con un macrófago, el linfocito T_H1 efector tarda varias horas en iniciar la transcripción de los genes de citocina y en sintetizar las citocinas solubles y de la superficie celular. A lo largo de este periodo, las células mantienen un contacto estrecho. Las citocinas recién elaboradas se traslocan en el retículo endoplásmico del linfocito T_H1 y después son transportadas por las vesículas secretoras a la sinapsis con el macrófago. Mediante este mecanismo de transporte, sólo los receptores de citocinas en el macrófago unido al linfocito T_H1 se llenan de citocinas y están sujetos a activación. Esto asegura que la activación del macrófago sea un proceso específico de antígeno, porque sólo los macrófagos que presentan antígenos derivados del patógeno se eligen para la activación. El valor de esta estrategia es que la respuesta inmunitaria se enfoca donde se requiere –es decir, en los sitios de infección activa- lo que evita el daño innecesario y la alteración al tejido sano por macrófagos activados y linfocitos T_H1 inflamatorios.

Las sustancias microbicidas tóxicas producidas por los macrófagos activados también son dañinas para las células y los tejidos humanos, que inevitablemente sufren daño colateral por la respuesta del macrófago al patógeno. Para atenuar este daño existen mecanismos reguladores que suprimen la activación del macrófago. En términos generales, las citocinas secretadas por los linfocitos T_H2, que incluyen TGF-β, IL-4, IL-10 e IL-13, inhiben la activación de los macrófagos y por tanto contrarrestan los efectos de los linfocitos T_H1. Esta supresión es evidente en pacientes con lepra lepromatosa, cuyos macrófagos son avasallados por la proliferación bacteriana. En contraste, en pacientes con lepra tuberculoide, los macrófagos suprimen el crecimiento bacteriano de forma eficaz, y los síntomas de la enfermedad son la consecuencia de tener macrófagos activados en forma crónica (véase la sección 8-11).

8-19 Los linfocitos T_{FH}, y los linfocitos B vírgenes a los que ayudan, reconocen diferentes epítopos del mismo antígeno

Algunos de los linfocitos T específicos de patógenos activados en el ganglio linfático receptor se diferencian en linfocitos T_{FH}. Su función es ayudar a los linfocitos B a elaborar anticuerpos contra el patógeno. Esta cooperación entre linfocitos T y linfocitos B se ubica en el centro de la respuesta inmunitaria adaptativa y fue la primera actividad auxiliar de los linfocitos T en ser descubierta por los inmunólogos. Para realizar esta función auxiliar, los linfocitos T_{FH} se mueven del área de linfocitos T del tejido linfoide secundario hasta cerca del área de los linfocitos B. Aquí pueden interactuar con los linfocitos B vírgenes circulantes. Al igual que sus contrapartes en los linfocitos T, estos linfocitos B vírgenes entran al ganglio linfático desde la sangre en las vénulas endoteliales altas, atraídos por las quimiocinas CCL21 y CCL19 (véase la sección 8-3).

Los linfocitos B vírgenes son expuestos a los patógenos y a sus antígenos que llegan en la linfa aferente desde el sitio de infección. Para aquellos pocos linfocitos B vírgenes que reconocen uno de los antígenos del patógeno, el receptor de linfocitos B une el antígeno y lo internaliza de forma activa mediante endocitosis mediada por el receptor. Dentro del sistema vesicular del linfocito B, las proteínas antigénicas se degradan en péptidos, algunos de los cuales se unen a moléculas MHC clase II y se presentan en la superficie del linfocito B (véase el capítulo 4). Un linfocito T_{FH} específico de patógeno revisa a estos linfocitos B vírgenes presentadores de antígenos en búsqueda de un complejo péptido:MHC clase II que es el ligando para su receptor de linfocito T. Si el receptor del linfocito T_{FH} une su antígeno específico en un linfocito B virgen, las dos células forman un par cognado y una sinapsis (figura 2-28). El linfocito T_{FH} ahora sintetiza el ligando CD40, que se une a CD40 en el linfocito B. Esta interacción inicia la vía de desarrollo mediante la cual prolifera, se diferencia y a la larga madura el linfocito B virgen específico del patógeno hasta convertirse en un plasmocito secretor de anticuerpo.

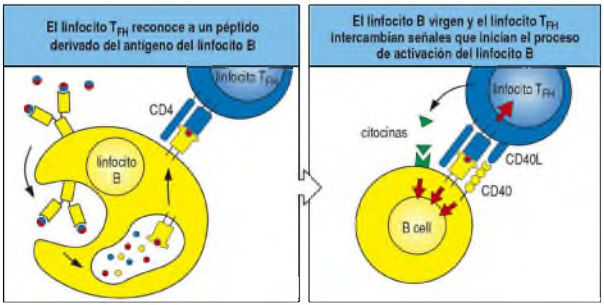


Figura 8-28. Activación de un linfocito T virgen por un linfocito T_{FH}. Primer recuadro: los linfocitos B vírgenes unen antígeno específico con su inmunoglobulina de superficie, el receptor de linfocito B (RLB). Este antígeno es internalizado y procesado por endocitosis mediada por el receptor. Los péptidos del antígeno se presentan en las moléculas MHC clase II de los linfocitos B. Un linfocito T_{FH} específico para un complejo péptido:MHC presentado por el linfocito B forma un par cognado con el linfocito B. Segundo recuadro: la interacción cognada lleva a la expresión del ligando CD40 (CD40L) sobre el linfocito T, que interactúa con CD40 en el linfocito B, y a la secreción de las citocinas IL-4, IL-5 e IL-6 por el linfocito T_{FH}.

Al utilizar la inmunoglobulina de superficie como un receptor endocítico, el linfocito B extrae antígenos de forma continua del ambiente extracelular y los concentra dentro de la célula para su procesamiento y presentación por las moléculas MHC clase II. Esta aplicación de endocitosis mediada por el receptor aumenta la eficiencia de la presentación de antígeno más de 10,000 veces de lo que podría lograrse sin ella. Debido a esta enorme diferencia, los linfocitos B con receptores que se unen fuertemente a un antígeno son capaces de presentar suficiente péptido derivado del patógeno para activar un linfocito T_{FH} específico de antígeno. La importante consecuencia de este mecanismo es que los linfocitos B y T cooperadores son específicos para epítopos del mismo antígeno que al que primero se unió e internalizó el receptor del linfocito B. Este fenómeno se describe como **reconocimiento cognado.** Los epítopos del linfocito B y el linfocito T pueden derivarse del mismo polipéptido a partir de diferentes cadenas en una proteína multimérica o de varios tipos de macromoléculas presentes en virus y partículas subcelulares. El epítopo reconocido por el linfocito T_{FH} se constriñe para ser un péptido, pero el epítopo reconocido por el linfocito B puede ser una proteína, un carbohidrato, un lípido, un ácido nucleico.

8-20 Los linfocitos T CD4 reguladores limitan las actividades de los linfocitos T CD4 y CD8 efectores

Aunque no se define únicamente por una molécula efector o un marcador de la superficie celular, los linfocitos T CD4 reguladores expresan concentraciones elevadas de CD25 (la cadena α del receptor IL-2) y por lo general elaboran citocinas que son inmunosupresoras y antiinflamatorias, como IL-4, IL-10 y TGF-β.

La supresión depende del contacto físico entre el linfocito T CD4 regulador y sus células blanco. Una forma en que se cree que los linfocitos T reguladores disminuyen la respuesta del linfocito T efector es entrando al tejido linfoide secundario que genera la respuesta. Ahí interactúan con las células dendríticas, evitando que interactúen con los linfocitos T vírgenes adicionales y los activen. Una segunda forma en que los linfocitos T reguladores funcionan es a través del contacto directo con los linfocitos T efectores.

En la infección por el virus de la hepatitis B, sólo unas cuantas personas eliminan el virus, en tanto que el resto desarrolla una enfermedad hepática crónica relacionada con una respuesta inmunitaria adaptativa crónica e ineficaz. El hígado y la sangre de estas personas contienen una concentración inusualmente elevada de linfocitos T reguladores que son específicos para los antígenos del virus de la hepatitis B. Su actividad supresora implica la secreción de TGF-β, una citocina inmunosupresora, y el contacto directo con los linfocitos T efectores. En estos pacientes, los linfocitos T reguladores parecen haber suprimido de forma prematura a los linfocitos T efectores antes de terminar con la infección.

La propiedad que define de forma única a los linfocitos T reguladores humanos es el factor de transcripción FoxP3. Los lactantes que carecen de FoxP3 funcional presentan cifras normales de linfocitos T con el fenotipo característico de superficie celular de los linfocitos T reguladores, pero estas células no pueden funcionar como células reguladoras. Que esta deficiencia de FoxP3 sea un trastorno fatal que causa la muerte en la lactancia muestra la importancia de los linfocitos T reguladores para la vida humana y para mantener un sistema inmunitario ordenado. La ausencia de linfocitos reguladores permite las respuestas inmunitarias que se dirigen contra los autoantígenos y que atacan diversos tejidos del cuerpo, incluyendo el intestino, la piel y las glándulas endocrinas. El único tratamiento para este trastorno es el trasplante de células troncales hematopoyéticas.

Resumen

Los seis tipos de linfocitos T efectores –linfocitos CD8 citotóxicos y linfocitos CD4 T_H1, T_H2, T_H17, T_{FH} y linfocitos T reguladores- tienen funciones complementarias en la respuesta inmunitaria a la infección. El principio común mediante el que funcionan es la formación de un par cognado con una célula blanco que presenta un péptido derivado de un patógeno que es reconocido por el receptor antigénico del linfocito T. En la sinapsis que conecta a las dos células, el linfocito T proporciona moléculas efectoras que inducen cambios en la célula blanco. Las citotoxinas proporcionadas por los linfocitos T CD8 citotóxicos eliminan a esta célula blanco, en tanto que los linfocitos T CD4 cooperadores suministran citocinas que informan a la célula blanco para que aumente o disminuya su respuesta inmunitaria contra el patógeno. Al aumentar la respuesta se encuentran interacciones de los linfocitos T_H1 con macrófagos; de linfocitos T_H2 con basófilos, mastocitos y eosinófilos; linfocitos T_H17 con neutrófilos; y linfocitos T_{FH} con linfocitos B. Disminuyendo la respuesta inmunitaria se encuentran los linfocitos T reguladores. Interactúan con otras poblaciones de linfocitos T efectores para evitar una respuesta inmunitaria excesiva y para ponerle fin cuando el patógeno ha sido eliminado.

Durante su diferenciación en tejido linfoide secundario, los linfocitos CD8 citotóxicos y los linfocitos CD4 T_H1, T_H2 y T_H17 adquieren cambios en los componentes de la superficie celular y el requerimiento de activación, lo cual les permite viajar al tejido infectado y comenzar a trabajar con sus respectivas células blanco. Los linfocitos T CD8 transportan gránulos líticos cargados con citotoxinas a la superficie de la célula blanco, con lo que inducen a las células infectadas con bacterias o virus a morir mediante apoptosis. Este mecanismo bien controlado de muerte celular evita la liberación de partículas bacterianas o virales infecciosas de la célula moribunda que podrían propagar la infección a las células sanas. Después de destruir una célula, el linfocito T CD8 sintetiza con rapidez un nuevo arsenal de gránulos líticos que le permiten destruir varias células blanco de forma sucesiva. Las citocinas que transportan los linfocitos T CD4 a la superficie de sus células blanco se elaboran a solicitud una vez que se ha formado el par cognado y se transportan de inmediato una vez que se completa la síntesis. La secreción de IFN-γ por los linfocitos T_H1 aumenta

la función fagocítica de los macrófagos infectados con un virus o bacteria que explota la vía fagocítica de los macrófagos para su propia supervivencia. El IFN-γ es la citocina característica de los linfocitos T_H1 y es fundamental para activar macrófagos. La secreción de IL-4 por los linfocitos T_H2 actúa sobre los basófilos, mastocitos y eosinófilos para responder a las infecciones parasitarias. La secreción de IL-17 por los linfocitos T_H17 sirve para activar y reclutar neutrófilos a los sitios de infección con bacterias y hongos extracelulares.

En contraste con otros tipos de linfocitos **T** efectores, los linfocitos T_{FH} permanecen en el tejido linfoide secundario, donde activan a los linfocitos **B** vírgenes específicos de patógeno para diferenciarse en linfocitos productores de anticuerpos. Usando su receptor de linfocito B para endocitosis mediada por el receptor, los linfocitos **B** vírgenes captan de forma eficaz su antígeno específico, que entonces se procesa, es presentado por las moléculas MHC clase II en la superficie del linfocito **B** y es reconocido por los linfocitos T_{FH}. Como consecuencia de este mecanismo, los linfocitos **B** vírgenes y los linfocitos T_{FH} que forman un par cognado siempre reconocen diferentes epítopos del mismo antígeno.

Resumen del capítulo 8

La respuesta inmunitaria adaptativa es iniciada por células dendríticas, que llevan a los patógenos y a sus antígenos del sitio de infección al área de linfocitos T del tejido linfoide secundario. Ahí, las células dendríticas revisan la población circulante de linfocitos T vírgenes, eligiendo aquellos que son específicos para el patógeno para reclutarlos en la respuesta inmunitaria. Cada linfocito T virgen se conjuga con una célula dendrítica que guía su activación y diferenciación en una clona de varios cientos de linfocitos T efectores. La activación requiere una combinación de señales del linfocito T receptor, el correceptor (CD4 o CD8) y el receptor coestimulador CD28, que involucra a las moléculas B7 en la célula dendrítica. La proliferación de los linfocitos T activados es impulsada por la citocina IL-2. La diferenciación de los linfocitos T proliferantes se ve influenciada por la naturaleza del patógeno, el sitio anatómico de infección y la respuesta inmunitaria innata estimulada por el patógeno. Estos factores influyen el ambiente de la citocina en el tejido linfoide secundario e impulsan la producción de linfocitos T efectores que son más adecuados para controlar y eliminar al patógeno. Los linfocitos T efectores se activan con más facilidad que los linfocitos T vírgenes, lo que les permite realizar sus funciones inmediatamente después de que encuentran a una célula blanco presentadora de antígeno.

Se distinguen dos linajes fundamentales de linfocitos T efectores por los correceptores CD4 y CD8. Los linfocitos T CD8 citotóxicos son una población relativamente homogénea de células efectoras que contrarrestan las infecciones intracelulares al eliminar a las células infectadas. Debido a que la mayoría de las células humanas son susceptibles a la infección por virus, los linfocitos T CD8 tienen que interactuar con y ser capaces de elimin ar a una amplia variedad de diferentes células humanas. Los linfocitos T CD4 cooperadores tienen una gran diversidad en sus funciones y fenotipo, pero sólo interactúan con células linfoides y mieloides del sistema inmunitario. Las vías de diferenciación relacionadas con los diferentes factores de transcripción definen cinco diferentes subpoblaciones de los linfocitos T CD4 cooperadores. Los linfocitos T_H1 secretan IFN-γ y activan a los macrófagos para eliminar las infecciones intracelulares. Los linfocitos T_H2 secretan IL-4 y ayudan a los basófilos, mastocitos, eosinófilos y linfocitos B a controlar el amplio rango de

parásitos unicelulares y multicelulares que pueden afectar al cuerpo humano. Las células T_H17 proporcionan una defensa contra las infecciones bacterianas y micóticas extracelulares al incrementar el número y la potencia de los neutrófilos mediante la secreción de IL-17. Al proporcionar ayuda a los linfocitos T dentro del tejido linfoide secundario, los linfocitos T_{FH} son responsables de iniciar la respuesta de anticuerpos contra el patógeno infeccioso. Los linfocitos T reguladores, el quinto tipo de linfocitos T CD4 efectores, ayudan a suprimir las respuestas inmunitarias indeseables y mantienen la respuesta inmunitaria adaptativa bajo control.

Preguntas

8-1 Todos los siguientes son ciertos en referencia a la preparación de los linfocitos T excepto _____.

a. Ocurre en los órganos linfoides primarios
b. Transforma a los linfocitos T vírgenes en linfocitos T efectores diferenciados
c. Es la primera etapa de una respuesta inmunitaria adaptativa primaria
d. Requiere de la interacción entre los linfocitos T vírgenes y las células presentadoras de antígeno
e. Tiene lugar en muchos lugares, incluyendo, pero no limitándose a los ganglios linfáticos, placas de Peyer y las amígdalas

8-2 ¿Cuál de los siguientes tipos celulares es incapaz de interactuar con linfocitos T vírgenes e inducir su activación? (Elija todos los que apliquen.)

a. Linfocitos B
b. Macrófagos residentes en los tejidos infectados
c. Macrófagos residentes en tejido linfoide secundario
d. Células reticulares interdigitantes
e. Células dendríticas inmaduras

8-3 Cuando una célula dendrítica inmadura se convierte en una célula dendrítica madura, ocurren todos los siguientes cambios excepto _____.

a. Confinamiento a regiones de linfocitos T de la corteza del ganglio linfático
b. Desarrollo de procesos digitiformes elaborados
c. Expresión elevada de MHC clase II en la superficie celular
d. Pérdida de funciones procesadoras de antígeno
e. Expresión de receptores tipo Toll TLR9

8-4 Señale cuál de las siguientes afirmaciones relacionadas con los linfocitos T reactivos es incorrecta.

a. Los linfocitos T vírgenes entran a los ganglios linfáticos de dos formas distintas, de la sangre o de la linfa
b. Los linfocitos T vírgenes sólo pueden activarse en los tejidos linfoides secundarios
c. Los linfocitos T vírgenes se diferencian en linfocitos T efectores

después de que ha ocurrido la preparación del linfocito T
d. Los linfocitos T vírgenes ocupan tanto la corteza como la médula de los ganglios linfáticos
e. Los linfocitos T vírgenes sólo son activados por las células dendríticas, no por macrófagos o linfocitos B

8-5 El direccionamiento de los linfocitos T efectores al tejido inflamado se facilita por el aumento de _____ en la superficie del linfocito T efector.
a. VLA-4
b. Selectina L
c. CD28
d. VCAM-1
e. B7

8-6 Identifique cuál de los siguientes enunciados relacionados con los linfocitos T es incorrecto.
a. Los linfocitos T vírgenes tienen la capacidad de sobrevivir por varios años como células circulantes sin dividirse en ausencia de los antígenos específicos
b. Los linfocitos T vírgenes expresan moléculas LFA-1 que cambian su conformación después de encontrar un complejo péptido:MHC específico
c. Los linfocitos T vírgenes salen de los ganglios linfáticos usando la misma vía que los linfocitos T efectores
d. Los linfocitos T vírgenes expresan ICAM-3, que se une a DC-SING en las células dendríticas con alta afinidad
e. Los linfocitos T vírgenes expresan concentraciones elevadas de receptores S1P en su superficie

8-7 ¿Cuál de los siguientes enunciados relacionados con los linfocitos T activados por antígeno específico es incorrecto?
a. Reciben señales coestimuladoras mediante CD28
b. Suprimen la expresión de esfingosina 1-fosfato (S1P)
c. Tardan varios días antes de diferenciarse en linfocitos T efectores
d. Dejan de secretar y responder a interleucina-2 (IL-2)
e. Comienzan a expresar CTLA4, lo que sirve para limitar la proliferación de linfocitos T

8-8 ¿Cuál de los siguientes enunciados explica porqué las células dendríticas, pero no los macrófagos o linfocitos B, contribuyen a la activación de los linfocitos T vírgenes?

a. Los macrófagos y los linfocitos B no expresan moléculas MHC clase II hasta que se activan
b. Las células dendríticas aumentan B7 después de activar a los receptores de la inmunidad innata en sitios de infección
c. Las células dendríticas expresan concentraciones más altas CTLA4
d. Los macrófagos y los linfocitos B no procesan antígeno
e. Las células dendríticas utilizan receptores tipo Toll para mantener al antígeno en su lugar por periodos extensos

8-9 Si los correceptores CD4 o CD8 están ausentes, entonces aproximadamente _____ de los complejos péptido:MHC específicos son necesarios para activar a un linfocito T.

a. Dos veces el número
b. 10 el número
c. 20 veces el número
d. 100 veces el número
e. 1000 veces el número

8-10 La ciclosporina A es un fármaco inmunosupresor que suele usarse en pacientes trasplantados para prevenir rechazo del injerto por linfocitos T alorreactivos. Actúa al interferir con la vía de señalización que conduce de los receptores de linfocitos T a la transcripción en el núcleo de los genes para la citocina IL-2 y la cadena α del receptor IL-2. ¿Por qué el prevenir la transcripción de estos genes produce inmunosupresión?

8-11 El reconocimiento de antígeno por los linfocitos T en ausencia de coestimulación resulta en

a. Aumento de B7
b. Expresión del receptor IL-2 de alta afinidad
c. Anergia de linfocitos T
d. Apoptosis de linfocitos T
e. Fosforilación de los motivos de activación basados en tirosina del inmunorreceptor

8-12 Los _____ permanecen en, más que abandonar, los órganos linfoides secundarios en los que se diferencian.

a. Linfocitos CD4 T_H1
b. Linfocitos CD4 T_{FH}
c. Linfocitos T CD8 citotóxicos
d. Linfocitos T CD4 reguladores
e. Todos los anteriores

8-13 Empareje el tipo de linfocito T en la Columna A con su descripción correcta en la Columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Linfocitos T reguladores (T_{reg})	1. Ayudan a los basófilos, mastocitos, eosinófilos y linfocitos B a responder ante las infecciones parasitarias
b. Linfocitos T CD8	2. Facilitan la respuesta de neutrófilos a las infecciones micóticas y bacterianas extracelulares
c. Linfocitos CD4 T_H1	3. Suprimen la función de los linfocitos T CD4 y CD8
d. Linfocitos CD4 T_H2	4. Se diferencian bajo la influencia de IL-12 e IFN-γ
e. Linfocitos CD4 T_H17	5. Inducen la apoptosis de las células blanco después del transporte dirigido de citotoxinas

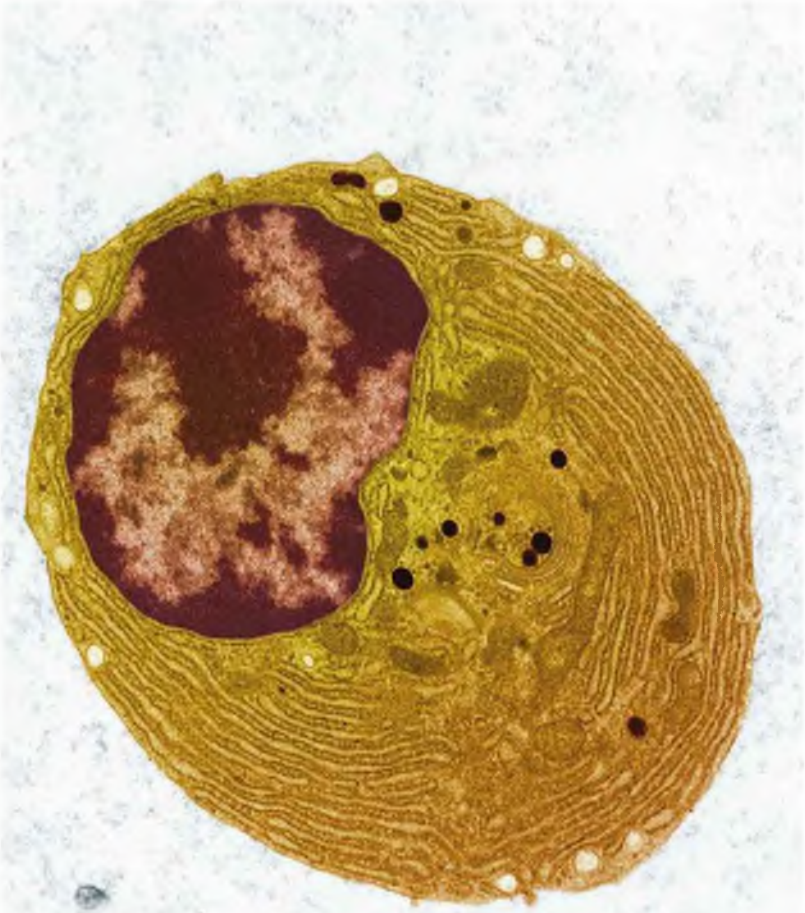
8-14 El reconocimiento ligado se describe mejor como _____.

a. El envío de la señal coestimuladora por las células presentadoras de antígeno a los linfocitos T
b. Cooperación entre los linfocitos T foliculares (T_{FH})y B vírgenes que tienen especificidad para diferentes epítopos del mismo antígeno y donde el linfocito B sirve como la célula presentadora de antígeno
c. La unión de los receptores tipo Toll y la respuesta inmunitaria innata
d. La interacción entre los péptidos antigénicos procesados y las moléculas MHC durante la presentación de antígeno
e. La región de contacto entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno involucra a moléculas de adhesión celular y otros pares de

ligando-receptor de superficie celular

8-15 Vicente Toledo, un varón de 19 años de edad que emigró a Estados Unidos desde Guatemala hace dos años desarrolló lesiones en la mucosa nasal y tiene lesiones cutáneas nodulares en las mejillas y las nalgas. La exploración de una biopsia con tinción de una lesión cutánea reveló numerosos grupos de micobacterias. Los linfocitos T en las lesiones cutáneas secretaban IL-4, IL-5 e IL-10. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

a. Tuberculosis
b. Lepra lepromatosa
c. Leishmaniasis
d. Lepra tuberculoide
e. Dermatitis alérgica



El plasmocito, linfocito B efector que elabora anticuerpos, el arma más potente de la inmunidad adaptativa.

Capítulo 9

Inmunidad mediada por linfocitos B y anticuerpos

La producción de anticuerpos es función de la rama de linfocitos B del sistema inmunitario. Los anticuerpos están presentes en la sangre, linfa y líquidos extracelulares, donde se unen con las partículas de bacterias y virus extracelulares. Los anticuerpos también están presentes en las superficies mucosas, donde controlan las poblaciones de microorganismos comensales, así como de microorganismos patógenos y los parásitos multicelulares de mayor tamaño. Los anticuerpos no son inherentemente tóxicos o destructivos para los patógenos; su principal función es unirse al patógeno. Los anticuerpos también actúan como adaptadores moleculares que se unen a los patógenos usando sus regiones variables (regiones V) y que complementan componentes y receptores en las células efectoras usando sus regiones constantes (regiones C). Las diferencias entre las clases y subclases de anticuerpos permiten transportar a los patógenos recubiertos de anticuerpo a los diferentes tipos de células efectoras. El recubrir a una bacteria con IgG y complemento promueve su captación y destrucción por un fagocito, en tanto que recubrir un parásito con IgE activa los mastocitos para inducir reacciones violentas que expulsan a los parásitos del cuerpo. Algunos anticuerpos tienen un efecto directo sobre el curso de la infección al cubrir sitios en la superficie del patógeno que son necesarios para su crecimiento o replicación. Por ejemplo, los anticuerpos contra las glucoproteínas hemaglutinina y neuraminidasa del virus de la influenza pueden prevenir la infección debido a que el virus utiliza estas glucoproteínas para unirse a las células humanas e infectarlas. Se dice que tales anticuerpos **neutralizan** el patógeno. En el desarrollo de una vacuna contra el agente infeccioso o sus productos tóxicos, la regla de oro que el laboratorio sigue es la inducción de un **anticuerpo neutralizante**.

La estructura, especificidad y diversidad de los anticuerpos se analizaron en el capítulo 4, y el desarrollo de los linfocitos B desde su origen en la médula ósea hasta su diferenciación en células plasmáticas secretoras de anticuerpo fue tema del capítulo 6. Este capítulo se centra en la participación de los linfocitos B y sus anticuerpos en la respuesta inmunitaria primaria a la infección. La primera parte del capítulo examina las interacciones celulares en los tejidos linfoides secundarios que

conducen a la producción en masa del anticuerpo y a la mejoría en la calidad y desempeño del anticuerpo. La segunda parte describe cómo son utilizados los anticuerpos por el sistema inmunitario para controlar o poner fin a la infección.

Producción de anticuerpo por los linfocitos B

En el capítulo 8 se revisó cómo la respuesta de inmunidad adaptativa primaria inicia con células dendríticas que transportan antígenos de los tejidos infectados al ganglio linfático drenante, donde activan a los linfocitos T vírgenes específicos del patógeno. Esto da como resultado la proliferación de diferentes tipos de linfocitos T efectores. Para este capítulo son importantes los linfocitos T_{FH}, que permanecen en el ganglio linfático para activar la rama de linfocitos B de la inmunidad adaptativa. Esta parte del capítulo examina las interacciones celulares y moleculares que ocurren en el tejido linfoide secundario y dan origen a los plasmocitos, que secretan grandes cantidades de anticuerpo específico del patógeno. En este proceso la principal prioridad es la velocidad de producción, que resulta en un anticuerpo IgM de baja afinidad. La segunda prioridad es mejorar la calidad del anticuerpo, lo que se consigue de dos modos complementarios. El primero es aumentar la afinidad del anticuerpo a través de hipermutación somática (véase la sección 4-14) y la selección de aquellos linfocitos B que de forma subsecuente elaboran anticuerpos que se unen con mayor fuerza al antígeno. El segundo es cambiar el isotipo del anticuerpo a uno que reclute a las células efectoras y a los mecanismos con mayor capacidad de ponerle fin a la infección (véase la sección 4-15). Esta elección se determina por las citocinas secretadas por los linfocitos T_{FH}.

9-1 La activación de linfocitos B requiere la formación de enlaces cruzados con su inmunoglobulina de superficie

Al unirse a epítopos de proteínas o carbohidratos en la superficie de un microorganismo, las moléculas de IgM de superficie de un linfocito B maduro virgen forman enlaces cruzados entre sí por acción del antígeno multimérico, y se extienden hasta la limitada área de contacto con el microorganismo en el linfocito B. Este agrupamiento y agregación de receptores del linfocito B envía señales desde el complejo de receptores (o complejo receptor) hasta el interior de la célula. La transducción de señales desde el complejo de receptores del linfocito B recuerda en muchos sentidos la señalización desde el complejo de receptores del linfocito T que se consideró en la sección 8-6. Ambos tipos de receptores se asocian con proteína tirosina cinasas (PTK) citoplásmicas que son activadas por agrupamiento de receptores, y ambos tipos de receptores activan vías de señalización intracelular similares (figura 9-1).

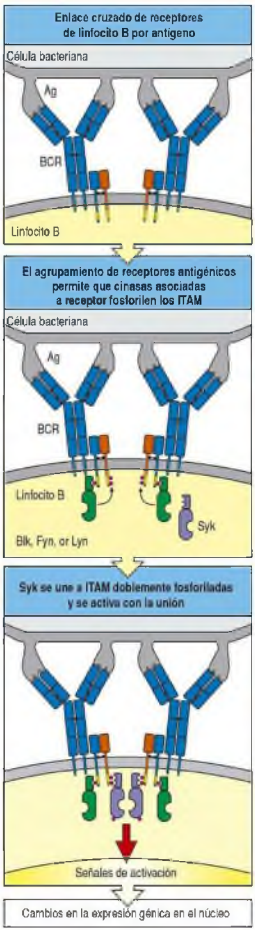

Enlace cruzado de receptores de linfocito B por antígeno
Célula bacteriana
Ag
BCR
Linfocito B
El agrupamiento de receptores antigénicos permite que cinasas asociadas a receptor fosforilen los ITAM
Célula bacteriana
Ag
BCR
Linfocito B
Syk
Blk, Fyn, or Lyn
Syk se une a ITAM doblemente fosforiladas y se activa con la unión
Señales de activación
Cambios en la expresión génica en el núcleo

Figura 9-1. La formación de un enlace cruzado de los receptores de linfocitos B por antígenos inicia una cascada de señales intracelulares. Recuadro superior: el receptor de linfocitos B en un linfocito B virgen, pero maduro, está compuesto por IgM monomérica que une antígeno y cadenas Igα e Igβ relacionadas, que transducen señales intracelulares. Se muestra IgM uniendo antígenos repetitivos (Ag) en la superficie de una bacteria. Recuadro central: en el enlace cruzado y el agrupamiento de receptores, las tirosinas cinasas relacionadas con el receptor Blk, Fyn y Lyn fosforilan residuos de tirosina en ITAM de las colas citoplásmicas de Igα (azul) e Igβ (naranja). Recuadro inferior: de forma subsecuente, Syk se une a la ITAM fosforilada de las cadenas Igβ del receptor del linfocito B, que están en proximidad estrecha dentro del grupo y se activan entre sí por transfosforilación, lo que inicia una señalización ulterior. A la larga, las señales se transmiten al núcleo del linfocito B, donde inducen los cambios en la expresión génica, que inician la activación de linfocitos B.

Las proteínas Igα e Igβ informan al interior de la célula sobre la interacción del antígeno con la inmunoglobulina de superficie. Dichas proteínas se asocian con IgM en la membrana del linfocito B para formar el receptor del linfocito B funcional. Como los polipéptidos CD3 del complejo de receptores del linfocito T, las colas citoplásmicas de Igα e Igβ contienen cada una dos motivos de activación basados en tirosina de inmunorreceptor (ITAM), con los cuales se asocian las tirosincinasas Blk, Fyn y Lyn (figura 9-1, recuadro central). Las ITAM son fosforiladas en residuos tirosina, lo cual permite a la tirosincinasa Syk unirse a colas Igβ doblemente fosforiladas. La interacción entre moléculas Syk unidas inicia vías de señalización intracelular que conducen a cambios en la expresión génica en el núcleo (figura 9-1, recuadro inferior).

9-2 La activación del linfocito B requiere señales procedentes del correceptor del linfocito B

La formación de enlaces cruzados entre el receptor del linfocito B y el antígeno genera una señal que es necesaria pero no suficiente para activar un linfocito B virgen. Las señales adicionales requeridas se envían de varias maneras. Un conjunto de señales se envía cuando el receptor del linfocito B se asocia estrechamente con otro complejo proteínico en la superficie del linfocito B, conocido como **correceptor del linfocito B.** El correceptor de linfocito B es un complejo de tres proteínas: la primera es el receptor de complemento 2 (CR2 o **CD21**), que reconoce los productos de degradación iC3b y C3d de los fragmentos C3b depositados en un patógeno; la segunda es la proteína **CD19**, que actúa como la cadena señalizadora del receptor; y la tercera es la **proteína CD81**, que se une a CD19 y es esencial para llevarla a la superficie del linfocito B. CD81, un miembro de la familia de tetraspanina, organiza las interacciones del receptor de linfocito B y del correceptor dentro de microdominios funcionales en la membrana plasmática (figura 9-2, recuadro izquierdo).

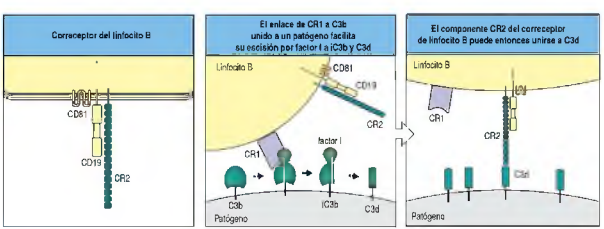


Figura 9-2. Estructura y funcionamiento del correceptor del linfocito B. Primer recuadro: el correceptor de linfocito B está compuesto por las subunidades de proteínas CR2, CD19 y CD81. CR2 es el receptor para los fragmentos de complemento iC3b y C3d fijados en las superficies del patógeno, CD19 es el componente de señalización y CD81 lleva a CD19 a la superficie y organiza al receptor de linfocito B dentro de la membrana. Segundo recuadro: los linfocitos B portan tanto CR1 como CR2. Cuando CR1 se une a los fragmentos de C3b depositados en la superficie del patógeno, los hace susceptibles a la escisión por el factor de complemento I, primero para formar un intermedio de iC3b y después para formar C3d. En esta secuencia de reacciones, CR1 actúa como un cofactor para CR2 debido a que facilita la producción de C3d, el ligando para CR2. Tercer recuadro: el componente CR2 del correceptor de linfocito B se une a C3d en la superficie del patógeno. Las señales intracelulares generadas por el correceptor de linfocito B que se une a C3d y por el receptor de linfocito B que une el antígeno se combinan en sinergia para activar al linfocito

En la generación de los ligandos iC3b y C3d para el correceptor del linfocito B interviene el receptor de complemento CR1, que, al igual que CR2, también está presente en los linfocitos B. C3b, el ligando para CR1, se deposita en la superficie del patógeno como una consecuencia de la activación del complemento durante la respuesta inmunitaria innata a la infección (véase el capítulo 2). Cuando CR1 en un linfocito B se une a C3b se vuelve susceptible a escisión por el factor I, primero para dar lugar al fragmento iC3b y después el fragmento C3d más estable (figura 9-2, recuadro central). Mediante este proceso cooperativo, CR1 aumenta la abundancia de ligandos para el correceptor del linfocito B en la superficie del patógeno (figura 9-2, recuadro derecho). Cuando el receptor del linfocito B se une a su antígeno específico en el patógeno, el componente CR2 del complejo de correceptores del linfocito B puede unirse a un C3d adyacente, lo cual sirve para colocar el receptor y el correceptor del linfocito B en yuxtaposición (figura 9-3). Esto permite que Lyn, una tirosina cinasa unida a Igα, fosforile la cola citoplásmica de CD19. La interacción de CD19 fosforilada con las moléculas de señalización intracelular genera señales que forman sinergias con las provenientes del receptor de linfocito B. La ligadura simultánea del receptor del linfocito B y el correceptor aumenta la señal global 1,000 a 10,000 veces, con lo que aumenta en gran medida la sensibilidad del linfocito B a antígeno. La importancia de esta sinergia, que puede lograrse con antígenos multivalentes como una bacteria (figura 9-3, recuadro izquierdo) o con un antígeno monovalente soluble (figura 9-3, recuadro derecho) se ilustra con claridad en la inmunodeficiencia de los pacientes que carecen del correceptor de linfocito B, debido a un defecto en los genes CD19 o CD81. Estos pacientes tienen concentraciones bajas de anticuerpo, casi ningún cambio de isotipo y por lo general una mala respuesta de los linfocitos B a las infecciones y las vacunas.

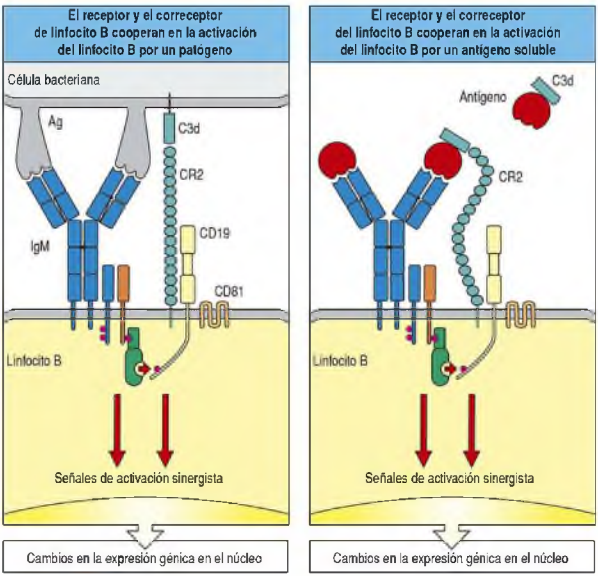


Figura 9-3. Las señales generadas del receptor y correceptor de linfocito B se combinan para activar los linfocitos B en respuesta a los antígenos de superficie y solubles. Recuadro izquierdo: la unión del receptor de linfocitos B a los antígenos regularmente dispuestos en un patógeno agrupa a los receptores de linfocitos B y los lleva en yuxtaposición estrecha con los correceptores de linfocitos B, en los que el componente CR2 se une a C3d en el patógeno. La cola citoplásmica de CD19 se fosforila entonces por tirosinas cinasas relacionadas con el receptor de linfocitos B. CD19 fosforilado genera señales intracelulares que sinergizan con aquellos generados por el receptor del linfocito B. Recuadro derecho: se muestra la interacción del receptor y correceptor de linfocitos B con un antígeno soluble, que pudo haber sido secretado por el patógeno o ser producto de la degradación del patógeno. Si el antígeno soluble está marcado con C3d forma un enlace cruzado con el receptor de linfocito B y el correceptor, lo que aumenta la fuerza y eficacia de la señalización intracelular. La estructura más alargada y flexible de CR2, en comparación con IgM, facilita la formación de estos enlaces cruzados con diversos antígenos de diferente forma y tamaño.

9-3 La inmunidad eficaz mediada por linfocitos B depende de la ayuda de los linfocitos T CD4

En las respuestas inmunitarias primarias, la activación de la mayoría de los linfocitos T vírgenes depende de la conjugación con un linfocito T_{FH} CD4 que reconozca a los péptidos derivados del patógeno presentados por las moléculas MHC clase II de los linfocitos B (véase la figura 8-28, p. 226). Durante esta interacción el linfocito T cooperador envía citocinas y señales al linfocito B que induce al linfocito B a dividirse y diferenciarse. El grado en que los linfocitos B dependen de los linfocitos T se hace evidente en el estudio de lactantes con síndrome de DiGeorge completo, que carecen de timo y casi no tienen linfocitos T en la circulación. Aunque estos lactantes tengan cifras normales de linfocitos B no pueden establecer una respuesta eficaz de anticuerpos contra la mayoría de antígenos. En consecuencia, sufren infecciones oportunistas en los primeros dos años de vida, a menos que reciban un trasplante de timo.

Aunque los pacientes con síndrome de DiGeorge no pueden acoplar respuestas de anticuerpos eficaces contra la infección, algunos de sus linfocitos B son activados para producir anticuerpos IgM de baja afinidad. Son predominantemente de la minoría de población B-1 que expresa CD5 de los linfocitos B, que no requieren de la ayuda de los linfocitos T y no pasan por cambio de isotipo y maduración de afinidad (véase la sección 6-10, p. 161). Esta característica del síndrome de DiGeorge indica que la población mayoritaria de linfocitos B (los linfocitos B-2) no son funcionales en estos pacientes y por tanto dependen de forma inherente de la ayuda de los linfocitos T.

Los antígenos reconocidos por los anticuerpos IgM de los pacientes con síndrome de DiGeorge están compuestos por lo general por carbohidratos repetitivos o epítopos de proteínas presentes en gran densidad en la superficie de un microorganismo, como los polisacáridos de la pared celular de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*. Debido a que esta categoría de antígenos tiene la capacidad de formar un enlace cruzado con los receptores de linfocitos B y los correceptores de forma extensa, se ha propuesto que las señales que generan son suficientes para activar a los linfocitos B en ausencia de señales adicionales (figura 9-4). Debido a que los anticuerpos contra estos antígenos están presentes en individuos atímicos, los antígenos se han denominado **antígenos independiente del timo**

(antígenos TI). Éste es un término confuso, debido a que no son los antígenos los que son independientes del timo, sino la población de linfocitos B que responde a ellos.

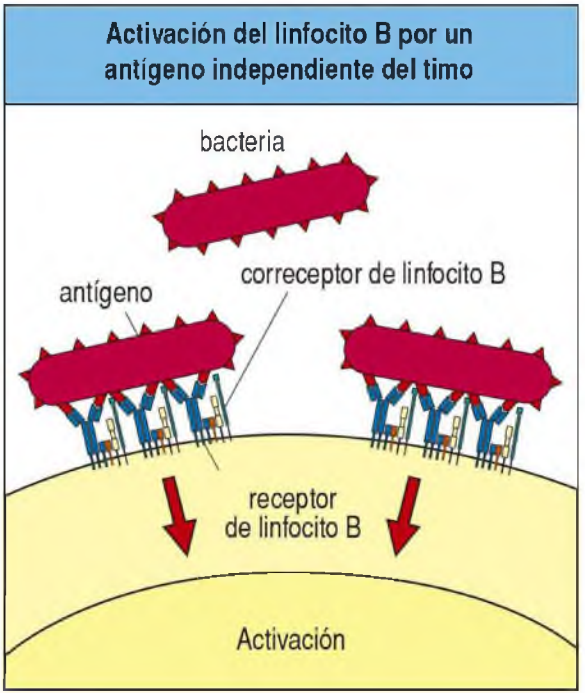


Figura 9-4. Las señales generadas por los receptores y correceptores de linfocitos B son suficientes para activar a una minoría de linfocitos B. Los antígenos a los que responden estos linfocitos B suelen ser los que ocurren en disposiciones regulares y densas de los patógenos. Esta situación produce un agrupamiento denso de receptores y correceptores de linfocitos B en la superficie del linfocito B, lo que produce suficientes señales para estimular la proliferación y diferenciación de linfocitos B. Debido a que estos antígenos no requieren de la ayuda de los linfocitos T se les conoce como antígenos independientes del timo o antígenos TI. Los linfocitos B que responden a los antígenos TI son predominantemente del linaje B-1.

9-4 Las células dendríticas foliculares en el área de los linfocitos B almacenan y despliegan antígenos intactos a los linfocitos B

En el capítulo 6 se revisó cómo las interacciones entre los linfocitos B y las células dendríticas foliculares (**FDC**) en los folículos primarios de los tejidos linfoides secundarios son fundamentales para la maduración y supervivencia de los linfocitos B. Esto refleja la dependencia general de los linfocitos B sobre las FDC, células accesorias dedicadas al desarrollo y función de los linfocitos B. Además de ser funcionalmente distintas de las células dendríticas mieloides que presentan antígenos a los linfocitos T vírgenes y de las células dendríticas plasmacitoides que constituyen los interferones tipo I, las FDC también son distintas en cuanto a su desarrollo: parecen no ser células hematopoyéticas, sino células del estroma que se desarrollan a partir de células similares a fibroblastos en la médula ósea. La diferenciación de **FDC** depende de las citocinas de la familia de TNF elaboradas por los linfocitos, como TNF-α y las linfotoxinas LT-α y LT-β, que interactúan con sus receptores correspondientes en los precursores de FDC.

La densa red formada por FDC y sus dendritas extensamente interdigitantes organiza el área de linfocitos B de un ganglio linfático en folículos primarios. Una importante función de las FDC es servir como un amplio depósito de antígenos que interactúan y no han estado sujetos a degradación, además de estar disponibles para interactuar con los receptores de antígeno de los linfocitos B circulantes. Dos características de las FDC las hacen adecuadas para esta función: la primera es la extensa área de superficie de las dendritas que permite la acumulación de grandes cantidades de antígenos e incluso partículas virales intactas; la segunda es que las FDC carecen de actividad fagocítica, lo que conserva a los antígenos intactos sobre la superficie celular a lo largo de periodos prolongados de meses a años (figura 9-5).

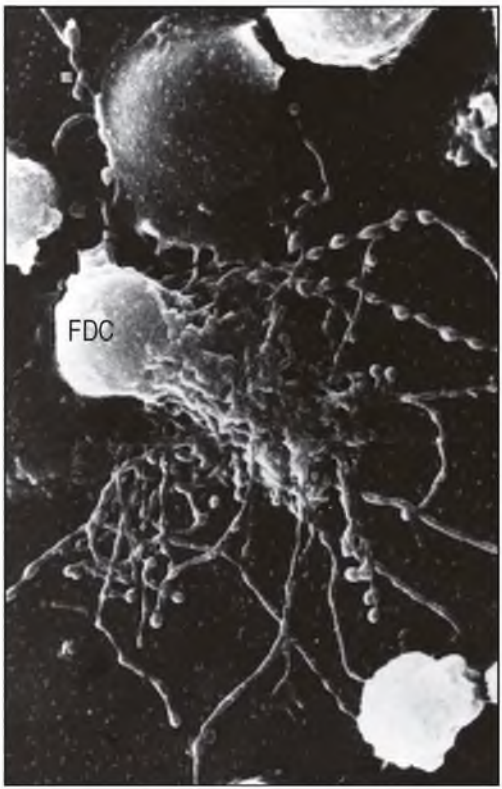


Figura 9-5. Las dendritas de las células dendríticas foliculares captan patógenos íntactos y los conservan por periodos prolongados. Esta microfotografía electrónica muestra una FDC con un cuerpo celular bien definido y numerosas dendritas. Las dendritas en un inicio tienen una apariencia filiforme, o similar a un hilo. Cuando los patógenos y los antígenos están unidos a receptores de complementos en la superficie de las FDC forman grupos y dan origen a cuentas a intervalos a lo

largo de las dendritas, como puede apreciarse aquí. Fotografía cortesía de A.K. Szakal.

Las FDC tienen varios receptores con los que captan antígenos de la linfa. Para la activación de los linfocitos B vírgenes durante la respuesta inmunitaria primaria, los receptores de complemento CR2 y, en menor grado CR1, son los más importantes. La activación del complemento durante la respuesta inmunitaria innata conduce a la unión de C3b (el ligando CR1) y su producto de degradación C3d (el ligando CR2) a los patógenos y sus antígenos. Estos antígenos marcados con C3d y C3b son captados por los respectivos receptores de complemento y mantenidos en la superficie de la FDC. La parte extracelular de CR2 consiste de 15 módulos CCP (proteína control de complemento)(véase la figura 9-2), de los cuales los módulos más externos se unen a C3d. Los otros 14 módulos forman un tallo largo y flexible que permite a CR2 buscar y atrapar a las proteínas marcadas con C3d y a las partículas en el flujo de la linfa (figura 9-6).

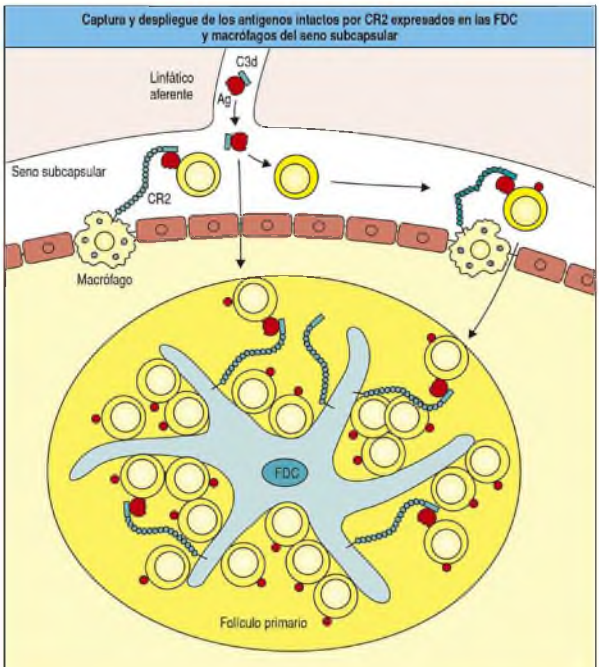


Figura 9-6. Los linfocitos B vírgenes reconocen a los antígenos capturados por los macrófagos del seno subcapsular y las células dendríticas foliculares (FDC). Los antígenos marcados con C3d son llevados al ganglio linfático desde el tejido infectado en la linfa aferente. Al unirse a C3d, CR2 en los macrófagos del seno subcapsular y FDC unen al antígeno a la superficie celular, donde es analizado por los linfocitos B vírgenes que llegan ya sea de la sangre a través de una vénula endotelial alta o de la linfa aferente.

Las FDC aumentadas de los folículos del linfocito B son un tipo especial de macrófago llamado **macrófago del seno subcapsular,** el cual que se encuentra en el seno subcapsular del ganglio linfático. En ciertos aspectos,

estos macrófagos se parecen a las FDC; tienen actividad fagocítica limitada y tienen CR1 y CR2 para captar antígenos marcados con C3d o C3b y después mantenerlos en la superficie celular.

Los antígenos que transportan la linfa del tejido infectado pasan del vaso linfático aferente al seno subcapsular del ganglio linfático, donde los antígenos marcados por complemento pueden ser captados por los macrófagos subcapsulares. Al pasar de forma subsecuente por la corteza del ganglio linfático, los antígenos marcados con complemento son captados por las FDC en el área de los linfocitos B (véase la figura 9-6). En los senos de la médula hay un segundo tipo de macrófago, **el macrófago del seno medular,** que es altamente fagocítico y filtra la linfa antes de dejar el ganglio al extraer y destruir los patógenos restantes y sus antígenos.

9-5 Los linfocitos B activados por antígeno se acercan al área de linfocitos T para encontrar un linfocito T_{FH} colaborador

Los linfocitos B vírgenes circulantes se dirigen a los ganglios linfáticos de la sangre o la linfa, por medio de los mismos mecanismos que los linfocitos T vírgenes (véanse las secciones 8-3 y 8-4). Los linfocitos B vírgenes que llegan a la sangre a través de la vénula endotelial alta son atraídos al área de los linfocitos T por las quimiocinas CCL21 y CCL19 y después a un folículo del linfocito B por la quimiocina CXCL13. Los linfocitos B vírgenes que llegan a la linfa entran al ganglio en el seno subcapsular, donde pueden analizar a los antígenos que se encuentran en la superficie de los macrófagos del seno subcapsular para detectar a los que activan sus receptores de antígenos. Si se encuentra un antígeno específico, el linfocito B entra al área de linfocitos B del folículo para interactuar con los linfocitos T_{FH} y completar su activación.

En el folículo, los linfocitos B vírgenes que no han encontrado a un antígeno revisan los antígenos depositados en las FDC (figura 9-7). Si el antígeno es reconocido por el receptor de linfocitos B, se inicia una señalización que activa al linfocito B e induce la expresión de CD69. Esta proteína evita la expresión del receptor SIP (véase la sección 8-4), que mantiene a los linfocitos B activados en el tejido linfoide para que continúen su diferenciación. En contraste, los linfocitos B vírgenes que no encuentran su antígeno expresan el receptor SIP y son atraídos fuera del área de linfocitos B y a la médula y después hasta el ganglio eferente bajo la influencia del gradiente SIP. Los linfocitos B activados con antígeno inician la endocitosis y procesan los complejos de receptor de linfocito B con el antígeno y después presentan péptidos del antígeno degradado en las moléculas MHC clase II (véase la figura 8-28, p. 226). Se induce la expresión de linfocitos B del receptor de quimiocina CCR7, que se une a CCL21 y CCL19 y lleva el linfocito B activado a la frontera entre las áreas de linfocitos B y T. En este sitio, los linfocitos B estimulados por antígeno están colocados para interactuar con los linfocitos T_{FH} colaboradores recién diferenciados (véase la figura 9-7).

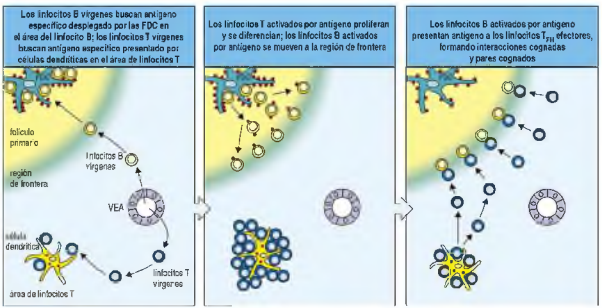


Figura 9-7. Los linfocitos B activados por el antígeno en el área de los linfocitos B se mueven a la frontera del área, donde reciben la ayuda de los linfocitos T_{FH} efectores específicos de antígeno provenientes del área de los linfocitos T. Primer recuadro: los linfocitos T y B vírgenes dejan la sangre en el sitio de la vénula endotelial alta (VEA) para entrar al ganglio linfático que drena una infección. Las células dendríticas mieloides en el área de los linfocitos T activan a los linfocitos T CD4 vírgenes específicos de antígeno, en tanto que en el área del linfocito B (el folículo primario), el antígeno intacto (puntos rojos) depositados en las células dendríticas foliculares (FDC) es captado por los linfocitos B vírgenes específicos de antígeno e inicia su activación. Segundo recuadro: en el área de linfocito T, los linfocitos T vírgenes activados proliferan para volverse clones de los linfocitos T_{FH} efectores. En el área de los linfocitos B, los linfocitos B específicos de antígeno procesan antígeno endocitado y presentan péptidos derivados de antígeno en las moléculas MHC clase II. Estos linfocitos B activados por antígeno se mueven a la región de la frontera, donde revisan a los complejos de péptido MHC clase II presentados por los linfocitos B activados por antígeno. Se forman conjugados entre un linfocito T_{FH} y un linfocito B que presenta su antígeno específico.

Los linfocitos T_{FH} efectores que fueron activados por los antígenos presentados por células dendríticas en el área de los linfocitos T reducen su secreción de CCR7. Esto facilita el movimiento de los linfocitos T_{FH} a la frontera del folículo primario donde se ubican los linfocitos B activados por antígeno. Los receptores de los linfocitos T_{FH} prueban los antígenos presentados por las moléculas MHC clase II de los linfocitos B activados; si encuentran su antígeno específico, el linfocito T y el linfocito B forman un par cognado (véase la figura 9-7). Esta interacción induce al linfocito T a expresar el ligando CD40, que después une al CD40 del linfocito B (véase la figura 8-28, p-226). El linfocito B activa el factor de transcripción NFκB y aumenta la expresión de superficie de la molécula de

adhesión ICAM-1, que activa a la integrina LFA-1 en el linfocito T (véase la sección 8-4). Estos desarrollos fortalecen la interacción cognada entre el linfocito B y el linfocito T cooperador. Se realiza una sinapsis en el área de contacto y el citoesqueleto y el aparato de Golgi del linfocito T se reorganizan, facilitando el envío eficiente y enfocado de citocinas al linfocito B (figura 9-8).

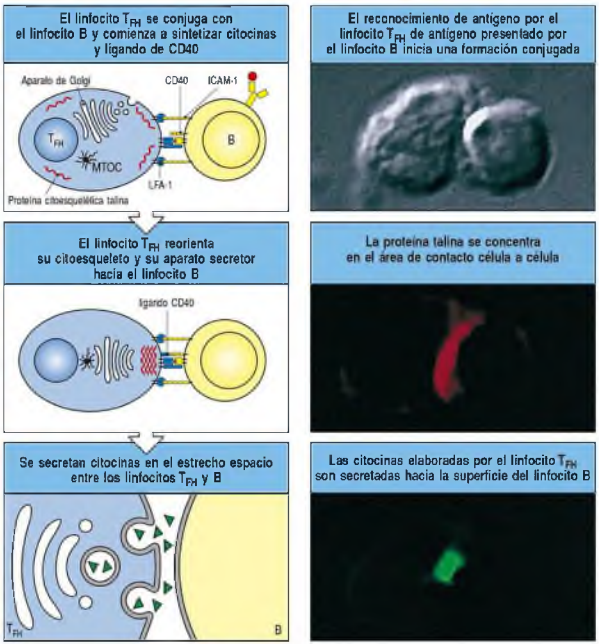


Figura 9-8. Los linfocitos T_{FH} ayudan a los linfocitos B activados por antígeno mediante interacciones en la superficie celular entre el ligado CD40 y CD40 y por el suministro dirigido de citocinas secretadas a la superficie del linfocito B. Recuadros superiores: linfocitos B y T específicos de antígeno forman un par cognado y una sinapsis que es estabilizada por las fuertes

interacciones adhesivas entre LFA-1 del linfocito T e ICAM-1 del linfocito B. El linfocito T_{FH} sintetiza entonces a las citocinas, lo que incluye ligando CD40, un colateral unido a membrana de TNF-α. También se muestra el centro organizador de microtúbulos (MTOC). Recuadros centrales: interacción del linfocito B CD40 (relacionado con el receptor TNF) con el ligando del linfocito T CD40 está acompañada por la reorientación del citoesqueleto, como se ejemplifica por la redistribución de la proteína talina y el MTOC, así como el aparato secretor del aparato de Golgi. Recuadros inferiores: las citocinas solubles se sintetizan en el citoplasma y se traslocan en el retículo endoplásmico del linfocito T_{FH}. Son transportadas en las vesículas exocíticas a través del aparato del Golgi y secretadas, por fusión de la vesícula con la membrana plasmática, en el área localizada de la superficie del linfocito B. Fotografías cortesía de A. Kupfer.

9-6 El foco primario de expansión clonal en los cordones medulares produce células plasmáticas secretoras de IgM

Una vez que un linfocito B específico de antígeno y un linfocito T específico de antígeno forman un par cognado, salen juntos de la zona de linfocitos T de la corteza hacia los cordones medulares. Aquí ambas células comienzan a dividirse, formando lo que se denomina el **foco primario** de expansión clonal (figura 9-9, panel izquierdo). Este periodo de proliferación celular dura varios días y produce linfoblastos B en división que comienzan a secretar IgM. El anticuerpo sale del ganglio en el vaso linfático eferente y es llevado a la sangre, desde donde alcanza rápidamente el sitio de infección.

Figura 9-9. Los linfocitos B activados por antígeno y las citocinas de los linfocitos T se diferencian en plasmocitos en dos oleadas, que ocurren en diferentes sitios en el ganglio linfático. Primer recuadro: pares cognados de linfocitos B y T_{FH} específicos de antígeno mutuamente activados se mueven de la región de frontera a los cordones medulares, donde proliferan para formar grandes clonas de pares cognados idénticos. Este es el foco primario de la expansión de linfocitos B. Segundo recuadro: algunos miembros de cada clona de pares cognados se diferencian para dar plasmocitos que secretan IgM específica de antígeno, en tanto que los otros pares cognados regresan al folículo primario en la corteza. Tercer recuadro: los pares cognados que regresan proliferan en el folículo, que se convierte en el segundo foco para la expansión de linfocitos B. Se forma un centro germinal por la población en expansión de los linfocitos B específicos de antígeno y aquí es donde los linfocitos B experimentan maduración de afinidad y cambio de isotipo de sus anticuerpos.

Algunos de los linfoblastos B permanecen en los cordones medulares, donde se diferencian en células plasmáticas bajo la influencia de las citocinas IL-5 e IL-6 secretadas por linfocitos T_{FH}. La diferenciación

terminal de los linfoblastos en células plasmáticas es controlada por un factor de transcripción llamado proteína 1 de maduración inducida por linfocito B (BLIMP-1), que detiene la transcripción de los genes necesarios para proliferación. Las células entonces aumentan la expresión de las cadenas de inmunoglobulina y de los factores implicados en su síntesis y secreción. Los efectos morfológicos de la activación son impresionantes: el pequeño linfocito B en reposo, que en apariencia es sólo núcleo y nada de citoplasma, da origen a células plasmáticas, cuyo gran citoplasma activo con abundante retículo endoplásmico rugoso es testimonio de su función como fábricas de anticuerpos en las que hasta el 20% de las proteínas que producen son inmunoglobulinas (figura 9-10).

Figura 9-10. Los plasmocitos tienen una apariencia que los distingue de otras formas de linfocitos B. El núcleo (N) de un plasmocito tiene un patrón de "carátula de reloj" característico, que semeja la carátula y las manecillas de un reloj. Algo que además lo distingue de otras formas de linfocitos B es su retículo endoplásmico rugoso (RER) extenso, una característica típica de las células que sintetizan y secretan grandes cantidades de proteínas. Para cada plasmocito, la proteína secretada es un anticuerpo monoclonal homogéneo. Fotografía cortesía de C. Grossi.

9-7 Los linfocitos B activados experimentan hipermutación somática y cambio de isotipo en el microambiente especializado del folículo primario

Mientras que algunos linfoblastos B salen del foco primario para convertirse directamente en células plasmáticas secretoras de IgM en los cordones medulares, otros linfoblastos B salen del foco primario y pasan a los folículos primarios de la zona de linfocitos B mientras aún están unidos a sus linfocitos T_{FH} cognados. Ahí proliferan para formar un centro germinal (véase la figura 9-9, recuadros central y derecho). Las citocinas IL-6, IL-15, 8D6 y BAFF elaboradas por las FDC conducen a los linfocitos B a dividirse rápidamente –alrededor de una vez cada 6 h– y a convertirse en grandes **centroblastos** metabólicamente activos. Los linfocitos T cooperadores también se dividen, y producen citocinas e interactúan vía su ligando de CD40 con el CD40 de los linfocitos B, lo cual induce a éstos a producir la desaminasa de citidina inducida por activación (AID). Esta enzima modificadora de DNA es esencial tanto para la hipermutación somática como para el cambio de isotipo (véanse las secciones 4-14 y 4-15), procesos que ahora operan en los centroblastos en proliferación. Durante esta etapa de proliferación, el centroblasto deja de expresar inmunoglobulina de superficie celular debido a que el objetivo de esta etapa no es la selección mediada por antígeno, sino la expresión de una gran población de linfocitos B con cambio de isotipo y mutaciones de la región V. La masiva proliferación de linfocitos B específicos de antígeno en un folículo primario cambia su morfología para convertirse en lo que se describe como un **folículo secundario**. La característica dominante ahora es el **centro germinal**, que contiene todos los linfocitos B y T en rápida división (figura 9-11, recuadros superiores). Alrededor del centro germinal, y empujados hacia la periferia del folículo, se encuentran los linfocitos B que pasan a través del ganglio linfático en busca del antígeno y señales de supervivencia. Estos linfocitos B forman una región llamada zona del manto. Durante una respuesta primaria, los centros germinales aparecen en tejidos linfoides secundarios alrededor de una semana después del inicio de la infección, y son causa de la tumefacción característica de los ganglios linfáticos que reciben líquido de un sitio infectado. Los procesos celulares y morfológicos que forman el centro germinal y ocurren ahí se denominan **reacción del centro germinal**. Con el tiempo, la vasta mayoría de los linfocitos presentes en un centro germinal son clonas derivadas de un par o unos pocos pares fundadores de linfocitos B y T_{FH} activados por antígeno.

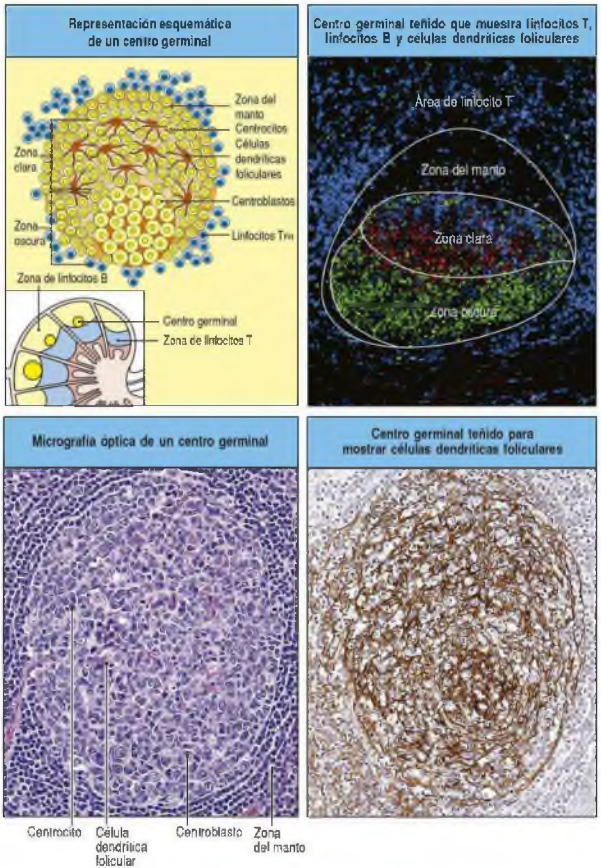


Figura 9-11. Anatomía de los centros germinales: el sitio donde los linfocitos B experimentan

maduración de afinidad y cambio de isotipo. El panel superior izquierdo es un diagrama esquemático que muestra la distribución de las células dentro del centro germinal, con un ganglio linfático (inserto). El recuadro superior derecho muestra una sección de un centro germinal que corresponde en gran medida al diagrama esquemático. El centro germinal se observa a baja amplificación y se ha teñido con anticuerpos fluorescentes. Los linfocitos B en rápida proliferación en centros germinales reciben el nombre de centroblastos y forman la llamada "zona oscura" del centro germinal. Cuando estas células maduran, dejan de dividirse y se convierten en centrocitos primarios, que interactúan con FDC que portan antígeno para formar la "zona clara". En el recuadro superior derecho, los centroblastos están teñidos de verde y las células dendríticas foliculares (FDC) de rojo. Teñidos de azul se encuentran los numerosos linfocitos T que pueblan el área de linfocitos T. El menor número de linfocitos T en la zona clara son linfocitos T_{FH} activados por linfocitos B.

El recuadro inferior izquierdo muestra un centro germinal de una amígdala humana con alta amplificación. El recuadro inferior derecho muestra una sección del centro germinal que se ha teñido para revelar la red de FDC. Fotografías cortesía de Yasodha Natkunam.

A medida que se dividen, los centroblastos se compactan cada vez más y forman una región que se tiñe de oscuro en cortes histológicos, la llamada **zona oscura** del centro germinativo (figura 9-11, recuadros inferiores). Los centroblastos dan origen a **centrocitos**; éstos se dividen más lentamente y comienzan a reexpresar inmunoglobulina de superficie, que ha mutado y sufrido cambio de isotipo. Los centrocitos salen de la zona oscura y pasan a la **zona clara**, donde hay menor densidad de linfocitos B y mayor densidad de FDC y linfocitos T cooperadores. En los centros germinales, alrededor del 80% de las células son centroblastos, que tienen fenotipo $CD38^+$ $CD44^-$ $CD77^+$ (CD38, CD44 y CD77 son glucoproteínas de superficie celular usadas como marcadores para distinguir a los centroblastos y los centrocitos) y 10 a 20% de centrocitos, con fenotipo $CD38^+$ $CD44^+$ $CD77^+$.

Los centrocitos están programados para morir por apoptosis en un lapso breve, a menos que su inmunoglobulina de superficie se una a un antígeno y su CD40 se una al ligando de CD40 de un linfocito T cooperador. Para sobrevivir, los centrocitos deben competir entre sí, primero por el acceso a antígeno en las FDC y luego por linfocitos T cooperadores específicos de antígeno.

9-8 La selección de centrocitos mediada por antígeno impulsa la maduración de afinidad de la repuesta de linfocitos B en el centro germinal

Como se vio en los capítulos 6 a 8, un tema común en el desarrollo de los linfocitos es una fase de activación y proliferación seguida de una de selección. Esto es precisamente lo que ocurre a los linfocitos B que maduran en un centro germinal. La inmunoglobulina de superficie expresada por un centrocito individual después de la hipermutación puede tener una afinidad por su antígeno específico que es mayor, menor o igual que la de la inmunoglobulina no mutada. Así, la hipermutación somática en una clona de linfocitos B en expansión produce centrocitos con diversos receptores de linfocitos B con un rango de afinidades para el antígeno para el que el linfocito B fundador fue específico. El antígeno disponible para los centrocitos es el que se deposita en las dendritas de las FDC. Los centrocitos recién formados pasan de la zona oscura del centro germinal a la zona clara, donde compiten por el acceso a la cantidad limitada de antígeno en las dendritas de las FDC. En esta competencia, los centrocitos que tienen receptores de antígeno de la más alta afinidad tienen más probabilidades de ser activados por la cantidad de antígeno limitante.

Si un receptor del centrocito se une al antígeno con suficiente fuerza, forma una sinapsis con la FDC a través de la cual se transmiten los antígenos y las señales de supervivencia al centrocito. Al moverse a las regiones externas de la zona clara, donde se concentran los linfocitos T cooperadores, el centrocito procesa el antígeno y presenta los péptidos en las moléculas MHC clase II. La unión de complejos péptido:MHC clase II por el receptor del linfocito T, y de CD40 en el centrocito a ligando de CD40 en el linfocito T_{FH}, induce al centrocito a expresar la proteína $Bcl\text{-}_{XL}$, la cual evita que la célula muera por apoptosis. Estos centrocitos continúan su diferenciación para convertirse en plasmocitos (figura 9-12, recuadro derecho). Algunos de los plasmocitos permanecen en el ganglio linfático para producir un anticuerpo que se combinará con los antígenos que llegan al ganglio linfático desde el sitio de la infección. Estos plasmocitos tienen una vida relativamente breve. Los plasmocitos restantes emigran a la médula ósea; proporcionan una fuente sistémica de anticuerpos y viven más.

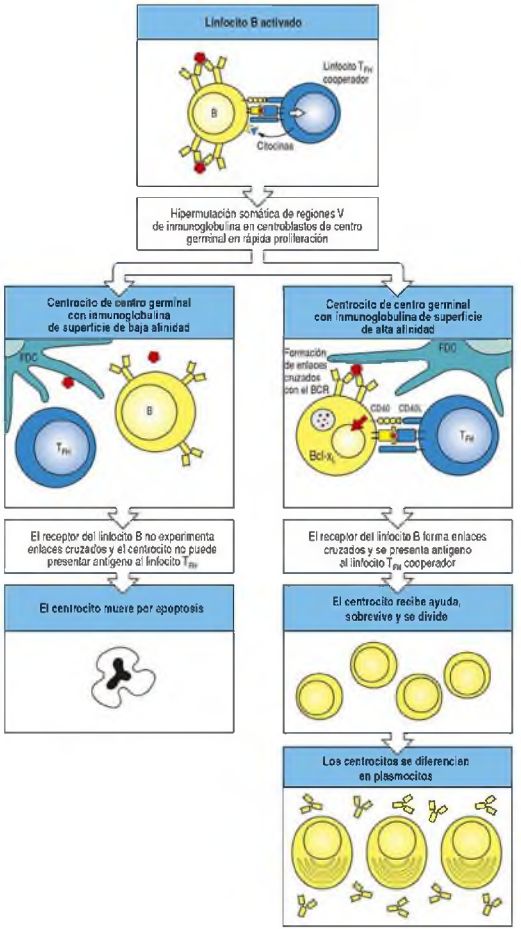

Linfocito B activado
Linfocito T_{FH} cooperador
B
Citocinas
Hipermutación somática de regiones V de inmunoglobulina en centroblastos de centro germinal en rápida proliferación
Centrocito de centro germinal con inmunoglobulina de superficie de baja afinidad
FDC
B
T_{FH}
Centrocito de centro germinal con inmunoglobulina de superficie de alta afinidad
Formación de enlaces cruzados con el BCR
FDC
CD40
CD40L
T_{FH}
Bcl-X_L
El receptor del linfocito B no experimenta enlaces cruzados y el centrocito no puede presentar antígeno al linfocito T_{FH}
El receptor del linfocito B forma enlaces cruzados y se presenta antígeno al linfocito T_{FH} cooperador
El centrocito muere por apoptosis
El centrocito recibe ayuda, sobrevive y se divide
Los centrocitos se diferencian en plasmocitos

Figura 9-12. Después de experimentar hipermutación somática, los centrocitos con receptores de alta afinidad para antígeno son rescatados de la apoptosis. Recuadro superior: en el centro germinal, los linfocitos T_{FH} inducen la división de centroblastos para que experimenten hipermutación somática. Los centrocitos que expresan IgM mutante ponen a prueba a sus receptores de linfocitos B (RLB) contra los antígenos intactos desplegados por las FDC. Recuadros izquierdos: los centrocitos cuyos receptores de linfocitos B tienen mutaciones adquiridas que reducen la afinidad se inducen para morir por apoptosis. Recuadros derechos: los centrocitos con receptores que tienen afinidad superior para antígeno son inducidos para expresar Bcl-$_{XL}$, una proteína intracelular que previene la apoptosis y asegura la supervivencia de la célula. Estos centrocitos evolucionan hasta convertirse en plasmocitos.

Si un centrocito no consigue obtener y presentar antígeno a un linfocito T_{FH}, muere por apoptosis (figura 9-12, recuadro izquierdo). Los centrocitos apoptósicos son entonces fagocitados por macrófagos en el centro germinal. Una característica de los centros germinales son los macrófagos que recientemente han engullido centrocitos apoptóticos y, debido a su contenido que se tiñe densamente, se les denomina **macrófagos de cuerpo teñible**, lo cual simplemente significa que son susceptibles de tinción. La hipermutación somática puede producir centrocitos portadores de inmunoglobulina, la cual reacciona con un autoantígeno en la superficie de células del centro germinal. Cuando esto ocurre, el contacto con linfocitos T cooperadores u otras células en el centro germinal hará a tales centrocitos inactivos o anérgicos, mediante mecanismos similares a los usados durante el desarrollo de linfocitos B en la médula ósea (véase la sección 6-13).

Sólo los centrocitos cuyos receptores antigénicos tienen la máxima afinidad se seleccionan para la supervivencia y la ulterior diferenciación en células plasmáticas productoras de anticuerpo o en células de memoria, longevas. De este modo, la afinidad promedio de los anticuerpos por el antígeno aumenta en el transcurso de una respuesta inmunitaria y en exposiciones subsecuentes al mismo antígeno. Este proceso de maduración de afinidad asegura que los linfocitos B concentren sus recursos en producir los mejores anticuerpos posibles.

En la amigdalitis, un órgano linfoide secundario, la amígdala se ve abrumada por un patógeno bacteriano. Esta abundancia de antígenos da como resultado una menor selección del mejor anticuerpo y aquellos que se producen resultan ineficaces para terminar la infección, la cual ahora sigue un curso crónico. La amigdalitis por lo general puede solucionarse

con un esquema de antibióticos, pero en ocasiones debe combinarse con extirpación quirúrgica del tejido linfoide infectado.

Los linfocitos B en proliferación del centro germinal experimentan procesos mutacionales que cambian la secuencia de los genes de inmunoglobulina (hipermutación somática) y recombinan sus secuencias con deleción de DNA intermedio (durante el cambio de isotipo). Aunque estos sucesos se limitan en gran medida a los genes de inmunoglobulina, ocurren con baja frecuencia en otros genes y de maneras que favorecen la transformación maligna y el cáncer. La probabilidad para tal progresión aumenta por el ambiente aportado por las FDC. La consecuencia es que la mayoría de los linfomas de linfocitos B se originan en células de centros germinativos.

9-9 Las citocinas producidas por linfocitos T cooperadores determinan el modo en que los linfocitos B cambiarán su isotipo de inmunoglobulina

En el capítulo 4 se analizó que las primeras inmunoglobulinas producidas por linfocitos B son de las clases IgM e IgD, pero que después de la activación por antígeno estos linfocitos pueden cambiar su isotipo de cadena pesada para generar IgG, IgA o IgE. El cambio de isotipo ocurre en linfocitos B activados principalmente en el centro germinal, y el isotipo al cual un linfocito B individual cambia es determinado por interacciones análogas con linfocitos T_{FH}. El isotipo específico al cual se cambia depende de las citocinas secretadas por el linfocito T_{FH}, que a su vez es determinado por la naturaleza de la infección y la célula dendrítica que activó al linfocito T_{FH} (véase la sección 8-19). En la figura 9-13 se resumen las participaciones de las citocinas individuales en el cambio de isotipo de las cadenas pesadas de inmunoglobulina del ratón. El conocimiento de sus contrapartes humanas está incompleto. IFN-γ cambia linfocitos B humanos para que elaboren el anticuerpo IgG1 fuertemente opsonizante, en tanto que IL-4 cambia a linfocitos B humanos para que elaboren IgE.

Influencia de las citocinas en el cambio de isotipo de anticuerpo

Citocina	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgA	IgE
IL-4	Inhibe	Inhibe	Induce		Inhibe		Induce
IL-5						Aumenta la producción	
IFN-γ	Inhibe	Induce	Inhibe		Induce		Inhibe
TGF-β	Inhibe	Inhibe		Induce		Induce	

Figura 9-13. Diferentes citocinas inducen a los linfocitos B a cambiar su isotipo de inmunoglobulina. Las citocinas pueden inducir (en verde), intensificar (en amarillo) o inhibir (en rojo) el cambio de inmunoglobulina. Los efectos inhibitorios se deben en gran medida al efecto positivo de la citocina en el cambio a otro isotipo. Esta figura muestra el cambio de isotipos por linfocito B murino, debido a que aún no se dilucida en el sistema humano. Existen diferencias conocidas. Por ejemplo, en el ser humano la IgA implica a TGF-β e IL-10, no a IL-5, como en el ratón.

Las citocinas del linfocito T inducen cambios de isotipo al estimular la

transcripción a partir de las regiones de cambio que yacen en el extremo 5' respecto a cada gen C de cadena pesada (véase la figura 4-28, p. 102). Por ejemplo, cuando se exponen linfocitos B activados a IL-4, la transcripción desde un sitio corriente arriba de las regiones de cambio de Cγ1 y Cε puede detectarse uno o dos días antes de que ocurra el cambio. Como en el caso de la transcripción de bajo nivel que ocurre en locus de inmunoglobulina antes del reordenamiento (véase la sección 6-8), esta transcripción podría abrir la cromatina y hacer las regiones de cambio accesibles para la maquinaria de recombinación somática que colocará un nuevo gen C en yuxtaposición con la secuencia de la región V.

El cambio de isotipo requiere que CD40 en la superficie del linfocito B esté unido por el ligando de CD40 en el linfocito T_{FH}, como es evidente por las inmunodeficiencias que sufren las personas que carecen de ligando CD40 y tienen un trastorno conocido como síndrome hiperIgM. Debido a que sus linfocitos B no pueden cambiar el isotipo de la inmunoglobulina, estos pacientes tienen cifras anormalmente elevadas de IgM en la circulación, pero casi no IgG o IgA. En general, estos pacientes establecen respuestas de anticuerpos deficientes a la mayoría de los antígenos y sus tejidos linfoides secundarios no contienen centros germinales (figura 9-14). Algunos aspectos de la inmunidad celular también se ven afectados en estos pacientes, en su mayoría varones, debido a que el gen para el ligando de CD40 se ubica en el cromosoma X.

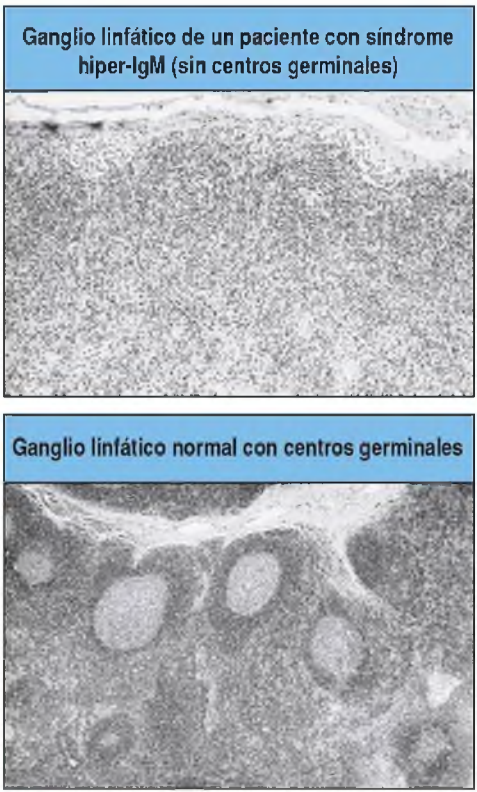


Figura 9-14. Ganglio linfático en un paciente con síndrome de hiper-IgM en comparación con un ganglio linfático normal. En el recuadro superior se muestra el ganglio linfático del paciente; se muestra un ganglio linfático normal en el recuadro inferior. Fotografía del recuadro inferior cortesía de Antonio Pérez-Atayde.

9-10 Las citocinas producidas por linfocitos T cooperadores determinan la diferenciación de linfocitos B activados por antígeno en células plasmáticas o células de memoria

Para los centrocitos mutados que sobreviven a la selección en el centro germinal, la interacción con un linfocito T cooperador específico de antígeno sirve para varios fines. La unión mutua de ligandos y receptores en las dos células genera un intercambio de señales que induce una mayor proliferación tanto de linfocitos B como T. Esto sirve para expandir la población de linfocitos B de alta afinidad con cambio de isotipo selectos. Además, también se dirigen linfocitos B individuales por vías de diferenciación que llevan a células plasmáticas o **linfocitos B de memoria**.

En plena respuesta inmunitaria adaptativa, cuando la principal necesidad es de grandes cantidades de anticuerpos para combatir la infección, los centrocitos que ganan en esta selección salen del centro germinal y se diferencian bajo la influencia de IL-10 en células plasmáticas pequeñas productoras de anticuerpo (figura 9-15, izquierda). En las últimas fases de una respuesta inmunitaria exitosa, cuando la infección cede, los centrocitos se diferencian bajo la influencia de IL-4 en linfocitos B de memoria longevos, que ahora tienen receptores antigénicos de alta afinidad con cambio de isotipo (figura 9-15, derecha). Estas células permanecen quiescentes en cierto grado hasta que se reactivan por un encuentro subsecuente con el mismo antígeno. Las células plasmáticas son los linfocitos B efectores que generan anticuerpos para enfrentar la infección, mientras que los linfocitos B de memoria representan una inversión para prevenir infecciones futuras por el mismo patógeno si la infección actual se resuelve favorablemente.

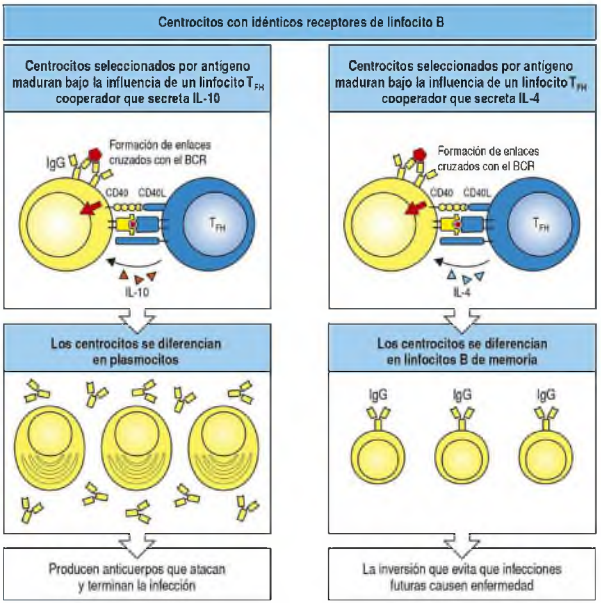


Figura 9-15. Las citocinas producidas por linfocitos T_{FH} cooperadores determinan si los centrocitos se diferenciarán en plasmocitos o linfocitos B de memoria. Los centrocitos con idénticas inmunoglobulinas de alta afinidad pueden diferenciarse en plasmocitos (recuadros de la izquierda) o linfocitos B de memoria (recuadros de la derecha), dependiendo de las citocinas secretadas por sus linfocitos T_{FH} cognados análogos.

Resumen

Al responder a un antígeno específico, los linfocitos B vírgenes sufren activación, proliferación y diferenciación para convertirse en plasmocitos que sintetizan y secretan anticuerpos en cantidades masivas. Las principales diferencias entre los linfocitos B y los plasmocitos se resumen en la figura 9-16. La activación de un linfocito B maduro pero virgen requiere del envío de señales a través de una interacción simultánea tanto de su receptor de antígeno (el receptor de linfocito B) como del correceptor del linfocito B. Para una minoría de los linfocitos B, que suelen ser linfocitos B-1 que reconocen a los epítopos de alta densidad (antígenos independientes del timo) en las superficies microbianas, estas señales son suficientes para la activación y no requieren ayuda de los linfocitos T. La activación de la mayoría, si no es que de todos, los linfocitos B restantes (linfocitos B-2) requiere de una interacción cognada extensa con un linfocito T_{FH} cooperador. En el área de linfocitos B del ganglio linfático que está drenando la infección, los linfocitos B vírgenes reconocen sus antígenos específicos en las células dendríticas foliculares y macrófagos del seno subcapsular, y los internalizan para el procesamiento y presentación en moléculas MHC clase II. El linfocito B activado con antígeno se mueve a la frontera entre las áreas de los linfocitos B y T, donde forma un conjugado con el linfocito T_{FH} que reconoce un complejo péptido:MHC en el linfocito B. Esta interacción cognada impulsa la diferenciación del linfocito B para convertirse en un plasmocito productor de anticuerpo. El primer enfoque para la expansión de linfocito B es en la médula del ganglio linfático y produce plasmocitos que secretan anticuerpos IgM; el segundo enfoque para la expansión de linfocito B es el centro germinal en el área de linfocitos B de la corteza, donde la hipermutación somática y el cambio de isotipo producen anticuerpos que se unen de forma más afín con el patógeno y tienen mayor capacidad para reclutar células efectoras y moléculas.

	Propiedad					
	Intrínseca			Inducible		
Linaje de linfocito B	Ig de superficie	MHC clase II de superficie	Secreción Ig de alta velocidad	Crecimiento	Hiper-mutación somática	Cambio de isotipo
Linfocito B virgen	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Plasmocito	No	No	Sí	No	No	No

Figura 9-16. Comparación de las propiedades clave de los linfocitos B vírgenes y los plasmocitos. En el curso de la respuesta inmunitaria adaptativa, los linfocitos B vírgenes quiescentes evolucionan a plasmocitos altamente activos. Aquí se muestran las propiedades clave y las capacidades que distinguen a los linfocitos B vírgenes de los plasmocitos.

Funciones efectoras de los anticuerpos

Cuando la respuesta del linfocito B a la infección se pone en marcha, el cambio de isotipo diversifica la función de los anticuerpos al cambiar la región constante de la cadena pesada. Las diferencias entre los isotipos sirven para varios fines. Al variar el número de sitios de unión a antígeno y la flexibilidad de su movimiento, las diferencias de isotipo modifican la fuerza con que los anticuerpos se unen a los antígenos de los patógenos. También varía la capacidad de los anticuerpos para activar complemento y llevar patógenos a los fagocitos para su destrucción (véase la sección 4-16). Otros tipos celulares portan receptores de superficie que se unen a las regiones C (porción Fc) de anticuerpos de una clase o subclase dada, sin importar la especificidad antigénica del anticuerpo. Algunos de estos receptores son expresados por el epitelio y llevan anticuerpos a sitios anatómicos que de otro modo serían inaccesibles. Otros son llevados por células efectoras, lo cual permite a las células capturar patógenos unidos a anticuerpo y destruirlos o expulsarlos del cuerpo. En esta parte del capítulo se considera el modo en que las funciones complementarias de anticuerpos de diferentes isotipos proporcionan inmunidad eficaz contra los patógenos presentes en los diversos ambientes del cuerpo humano.

9-11 IgM, IgG e IgA monomérica protegen los tejidos internos del cuerpo

En cualquier respuesta de anticuerpos, la IgM es el primer anticuerpo en producirse. La secretan como un pentámero los plasmocitos de médula ósea, bazo y cordones medulares de los ganglios linfáticos. La IgM pasa a la sangre y es llevada a sitios de infección, inflamación y daño tisular por todo el cuerpo. Con 10 sitios de unión a antígeno, IgM se une fuertemente a microorganismos y partículas antigénicas y activa con rapidez la cascada del complemento por la vía clásica. La activación del complemento recubre el patógeno con C3b, lo cual facilita su captación y destrucción por un fagocito. La principal desventaja de la IgM es que su gran tamaño limita la magnitud en que su isotipo de anticuerpo puede salir pasivamente de la sangre y penetrar en los tejidos infectados.

A medida que procede la respuesta inmunitaria y los linfocitos B se ven sometidos hipermutación somática y cambio de isotipo, disminuye la necesidad de contar con la voluminosa IgM. El cambio de isotipo y la maduración de afinidad producen IgG y moléculas monoméricas de IgA con dos sitios de unión de alta afinidad para antígeno que son tan eficaces como los 10 sitios de unión a antígeno de la IgM. Estos anticuerpos también tienen la ventaja de que son menores y más aptos para acceder al tejido infectado. IgG es el anticuerpo dominante en la sangre, pero la IgA monomérica producida por los linfocitos B activados en los ganglios linfáticos o el bazo también contribuye.

Para mejorar el suministro de IgG a los tejidos, se transporta activamente desde la sangre hacia los espacios extracelulares del interior de los tejidos. Las células endoteliales de los vasos sanguíneos realizan la pinocitosis –ingestión de pequeñas cantidades de líquido extracelular–, por medio de la cual captan proteínas plasmáticas para su degradación en los lisosomas. La IgG se reserva específicamente para este fin, porque en las condiciones ácidas de las vesículas endocíticas la IgG se asocia a un receptor de membrana que se une a la porción Fc de la IgG. El receptor desvía la IgG de los lisosomas y la lleva a la superficie basolateral de la célula, donde el pH básico del líquido extracelular induce al receptor a liberar la IgG (figura 9-17). Este receptor de transporte se denomina **FcRn** o receptor de Brambell (FcRB), en honor del científico que describió su función por primera vez. FcRn tiene estructura similar a una molécula MHC clase I, y los dominios α1 yα2 forman un sitio que se une a la región Fc del

anticuerpo. En el complejo anticuerpo:receptor, dos moléculas de FcRn se unen a la región Fc de una molécula de IgG. Además de mantener una alta concentración de IgG en los líquidos extracelulares de los tejidos conjuntivos, FcRn protege selectivamente la IgG de los procesos de degradación a los que se someten otras proteínas plasmáticas. Como consecuencia, las moléculas de IgG tienen vida media más prolongada que la mayoría de las otras proteínas plasmáticas. FcRn es sólo uno de muchos diferentes receptores celulares que se unen a la parte Fc de las inmunoglobulinas y se denominan en conjunto receptores de Fc.

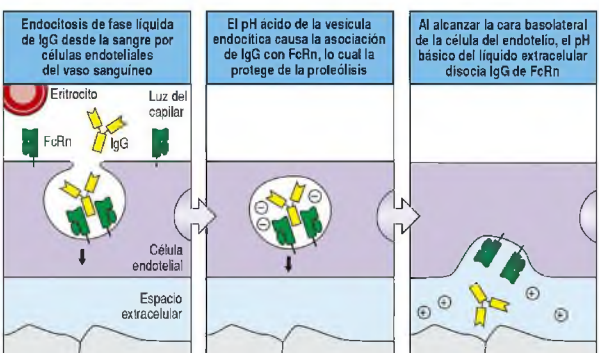


Figura 9-17. El receptor FcRn transporta IgG desde el torrente sanguíneo hacia los espacios extracelulares. En el lado apical (luminal) de la célula del endotelio, IgG y otras proteínas séricas son captadas activamente por pinocitosis de fase líquida. En la vesícula endocítica el pH se hace ácido y cada molécula de IgG se asocia a dos moléculas de FcRn, el cual lleva la IgG a la cara basolateral de la célula, lejos de la actividad degradativa de los lisosomas celulares. En el lado basal de la célula, el pH más básico disocia el complejo de IgG y FcRn; y la IgG se libera en el espacio extracelular.

Además de constituir una defensa para todos los tejidos a los que llega la sangre, una función importante de las IgM, IgG e IgA circulantes es prevenir la infección hematógena (llevada por la sangre) –septicemia– y la propagación de microorganismos al neutralizar los que llegan a la sangre. Dado que la circulación sanguínea es tan eficaz para distribuir células y moléculas a todas las partes del cuerpo, las infecciones de la sangre misma pueden tener graves consecuencias.

9-12 La IgA dimérica protege las superficies mucosas del cuerpo

Mientras que IgM, IgG e IgA monomérica realizan funciones de unión a antígeno en los líquidos y tejidos del cuerpo, la IgA dimérica protege las superficies de los epitelios mucosos que comunican con el ambiente externo y son especialmente vulnerables a la infección. Entre estos epitelios se incluyen los que recubren el tubo digestivo, ojos, nariz, garganta, vías respiratorias y genitourinarias, y glándulas mamarias. La IgA dimérica se produce en placas de tejidos linfáticos asociados a mucosas en la lámina propia, el tejido conjuntivo por debajo del epitelio mucoso. En estos tejidos linfoides mucosos se desarrollan las respuestas de linfocitos B y T específicos de antígeno a infecciones locales. Sin embargo, en esta situación, los plasmocitos secretores de IgA están en un lado del epitelio y sus patógenos blanco en el otro. Para llegar a sus blancos, las moléculas de IgA dimérica se transportan de manera individual a través del epitelio por medio de un receptor en las células epiteliales.

La forma dimérica de IgA, pero no el monómero, se une a un receptor de superficie celular en la superficie basolateral de las células epiteliales, que se denomina **receptor de inmunoglobulina polimérica** o **receptor de poli-Ig** debido a su especificidad por dímeros de IgA y pentámeros de IgM (figura 9-18). El receptor de poli-Ig mismo está formado por una serie de dominios tipo inmunoglobulina y se une de modo covalente a IgM e IgA dimérica a través de sus cadenas J (véanse las figuras 4-27, p. 102 y figura 4-31, p. 104), con las cuales forma un enlace disulfuro. Después de unirse, el dímero IgA es introducido en la célula por endocitosis mediada por receptor y el complejo anticuerpo:receptor es llevado a través de la célula a la superficie apical en vesículas endocíticas. El transporte mediado por receptor de una macromolécula desde un lado a otro de una célula se conoce como **transcitosis**. Una vez que la IgA unida a receptor aparece en la superficie apical, una proteasa escinde el receptor de poli-Ig en sitios entre la región de fijación a membrana y el sitio de unión a IgA. La IgA dimérica se libera de la membrana aún unida a un pequeño fragmento del receptor de poli-Ig, que se denomina **complemento secretor** o **pieza secretoria** de la IgA. La IgA se retiene entonces en la superficie de la mucosa, unida a mucinas –las glucoproteínas del moco– por el carbohidrato de la pieza secretoria. Cuando las moléculas de IgA se unen a

microorganismos en una superficie mucosa impiden que éstos se fijen al epitelio mucoso y lo colonicen, y de este modo facilitan la expulsión de los patógenos en heces, esputo, lágrimas y otras secreciones.

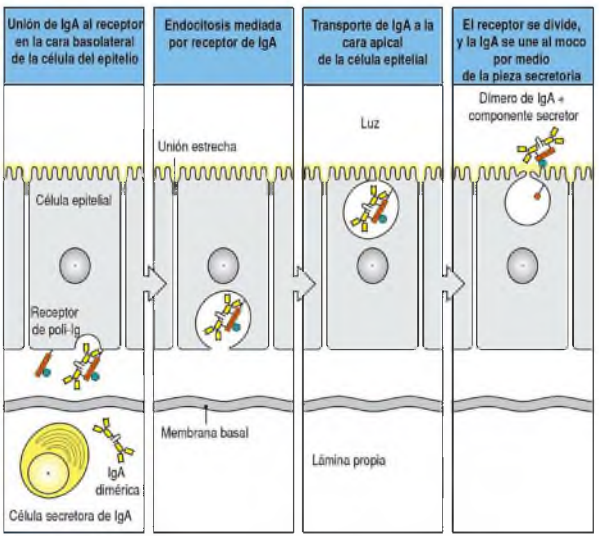


Figura 9-18. La transcitosis de anticuerpo IgA dimérica a través de los epitelios es mediada por el receptor de poli-Ig. La IgA dimérica es producida principalmente por plasmocitos situados inmediatamente debajo de las membranas basales epiteliales del intestino, vías respiratorias, glándulas lagrimales y glándulas salivales. El dímero de IgA unido a la cadena J se difunde a través de la membrana basal y se fija al receptor de poli-Ig en la superficie basolateral de una célula epitelial. La unión al receptor se realiza vía los dominios constantes C_{H3} de las cadenas pesadas de IgA. El complejo unido experimenta transcitosis a través de la célula en una vesícula membranosa y finalmente se libera en la superficie apical. Aquí se separa el receptor de poli-Ig, lo cual libera la IgA de la membrana de la célula epitelial mientras aún se encuentra unida a un fragmento del receptor llamado componente secretor o pieza secretoria. El carbohidrato (hexágono azul) de la pieza secretoria se une a moco en la superficie epitelial, y de este modo impide que la IgA sea llevada hacia la luz intestinal. El fragmento residual unido a membrana del receptor de poli-Ig no es funcional y se degrada.

9-13 La IgE proporciona un mecanismo para la rápida expulsión de patógenos del cuerpo

Lo que distingue a la IgE de los otros anticuerpos (IgM, IgG e IgA monomérica), elaborados por los linfocitos B activados en los ganglios linfáticos y el bazo, es la mínima cantidad elaborada y la fugacidad de los anticuerpos IgE en la circulación. El motivo para estas diferencias es que IgE no actúa uniéndose a los antígenos como un anticuerpo soluble, sino que se une como un receptor de superficie celular para el antígeno. Debido a que IgE funciona así en el reducido ambiente bidimensional de la superficie celular y no en el ambiente tridimensional de la sangre, linfa y líquidos extracelulares, se requieren mucho menos anticuerpos para que sea funcionalmente eficaz. La región Fc de IgE está unida por un receptor Fc, llamado FcεRI, que portan los mastocitos, basófilos y eosinófilos activados. FcεRI se une sólo a anticuerpos IgE y la unión es tan fuerte que IgE no puede disociarse una vez que se ha unido. Así, las pequeñas cantidades de IgE que son secretadas por los plasmocitos se unen con rapidez a las superficies de los mastocitos que residen en el tejido conjuntivo, eosinófilos activados en las superficies mucosas y basófilos circulantes, donde estas células están preparadas y en espera para unir a los patógenos y sus antígenos.

Cuando un patógeno se une a IgE en un mastocito y forma un enlace cruzado con dos o más moléculas FcεRI en la superficie del mastocito, activa a la célula para secretar mediadores activos que, entre otros efectos, actúa sobre el músculo liso para causar reacciones violentas, como estornudar, toser, vomitar y diarrea que desalojan con fuerza a los patógenos de las vías respiratorias y gastrointestinales. IgE es el isotipo de antígeno que funciona sobre el tejido conjuntivo, sobre todo en el subyacente a las superficies mucosas, y se especializa en causar la expulsión física de los patógenos y sustancias tóxicas.

La principal función de IgE es proporcionar una defensa contra las infecciones parasitarias. Los parásitos son una serie heterogénea de microorganismos que incluyen protozoarios unicelulares e invertebrados multicelulares, sobre todo helmintos –parásitos intestinales y trematodos en sangre, hígado y pulmones- y artrópodos ectoparasitarios como garrapatas y ácaros. Como grupo, los parásitos establecen infecciones duraderas y persistentes en hospedadores humanos y tienen mucha práctica en evitar y esquivar los sistemas inmunitarios de los humanos. La mayoría

de los parásitos son más grandes que cualquier patógeno microbiano. El parásito humano más grande es la tenia de los peces, *Diphyllobothrium latum*, que puede alcanzar una longitud de 9 metros y vive en el intestino delgado, provocando deficiencia de vitamina B_{12} y, en algunos pacientes, anemia megaloblástica. Los parásitos más grandes no pueden controlarse mediante los mecanismos celulares y moleculares de destrucción que funcionan para los microorganismos, así que ha evolucionado una estrategia diferente basada en IgE.

Los anticuerpos IgE contra una variedad de distintos antígenos suelen estar presentes en pequeñas cantidades en todos los humanos. En consecuencia, cada célula que expresa FcεRI tiene una variedad de moléculas IgE que son específicas para diferentes antígenos. Los mastocitos son centinelas que están desplegados a lo largo de todos los tejidos del cuerpo, en particular los tejidos conjuntivos subyacentes a la mucosa de las vías gastrointestinales y respiratorias y en tejidos conjuntivos a lo largo de los vasos sanguíneos –en especial aquellos en la dermis de la piel. El citoplasma de los mastocitos en reposo se llena con grandes gránulos que contienen **histamina** y otras moléculas que contribuyen a la inflamación, conocidas generalmente como **mediadores inflamatorios.** Los mastocitos se activan para liberar sus gránulos cuando el antígeno se une a las moléculas de IgE unidas a FcεRI en la superficie de los mastocitos (figura 9-19). Para activar las células, el antígeno debe formar un enlace cruzado con al menos dos moléculas de IgE y sus receptores relacionados, lo que significa que el antígeno debe tener al menos dos epítopos topográficamente separados reconocidos por la IgE unida a la célula. El enlace cruzado de FcεRI genera la señal que inicia la liberación de los gránulos del mastocito. Después de la degranulación, el mastocito sintetiza y empaca una nueva serie de gránulos.

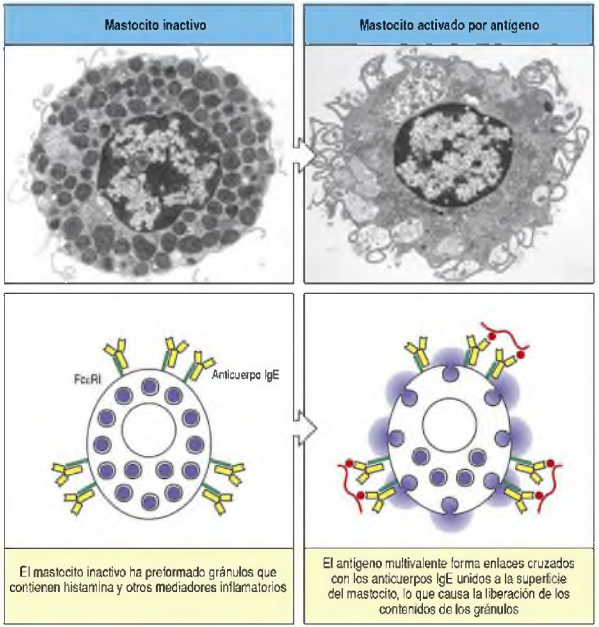


Figura 9-19. El enlace cruzado de IgE en las superficies de los mastocitos conduce a la liberación rápida de gránulos de mastocitos que contienen mediadores inflamatorios. Los mastocitos tienen numerosos gránulos que contienen mediadores inflamatorios como histamina y serotonina. Las células tienen receptores Fc de alta afinidad (FcεRI) en su superficie que están ocupados por moléculas de IgE en ausencia de antígeno (recuadros izquierdos). Cuando los antígenos forman enlaces cruzados de los complejos de IgE y FCεRI, los mastocitos se activan, lo que conduce a degranulación y a la liberación de mediadores inflamatorios en el tejido colindante, como se muestra en los recuadros de la derecha. Fotografías cortesías de A.M. Dvorak.

Los mediadores inflamatorios secretados en los tejidos por los mastocitos activados, los basófilos y los eosinófilos aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos locales, permitiendo a otras células y moléculas del sistema inmunitario moverse fuera del torrente sanguíneo hacia los tejidos.

Esto causa una acumulación local de líquido y la hinchazón, enrojecimiento y dolor que son característicos de la inflamación. La inflamación en respuesta a una infección es benéfica porque recluta las células y proteínas requeridas para la defensa del hospedador hacia los sitios de infección.

Los gránulos preempacados y el receptor FcεRI de alta afinidad ya armados con IgE inician la respuesta del mastocito al antígeno con una velocidad impresionante. Las infecciones que son "blancos" naturales de los mastocitos activados con IgE y eosinófilos son aquellas causadas por parásitos.

Los mediadores inflamatorios liberados por los mastocitos, basófilos y eosinófilos en respuesta a los antígenos parasitarios causan contracción del músculo liso y aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos. Las contracciones musculares violentas en las vías respiratorias y el intestino expulsan a los parásitos de estos sitios, en tanto que la mayor permeabilidad de los vasos sanguíneos locales proporciona un flujo de salida de líquido a lo largo del epitelio, lo que puede ayudar a expulsar a los parásitos. Las acciones combinadas de IgE, mastocitos, basófilos y eosinófilos se enfocan a la eliminación física de los parásitos.

Los eosinófilos usan sus receptores Fcε para actuar de forma directa contra parásitos multicelulares. Estos organismos, incluso los pequeños como el trematodo de la sangre *Schistosoma mansoni*, que causa esquistosomiosis, no puede ser engullido por los fagocitos. Sin embargo, si el parásito induce una respuesta de anticuerpos y es recubierto con IgE, los eosinófilos activados se unen al parásito mediante FcεRI y después vierten los contenidos tóxicos de sus gránulos directamente sobre su superficie (figura 9-20).

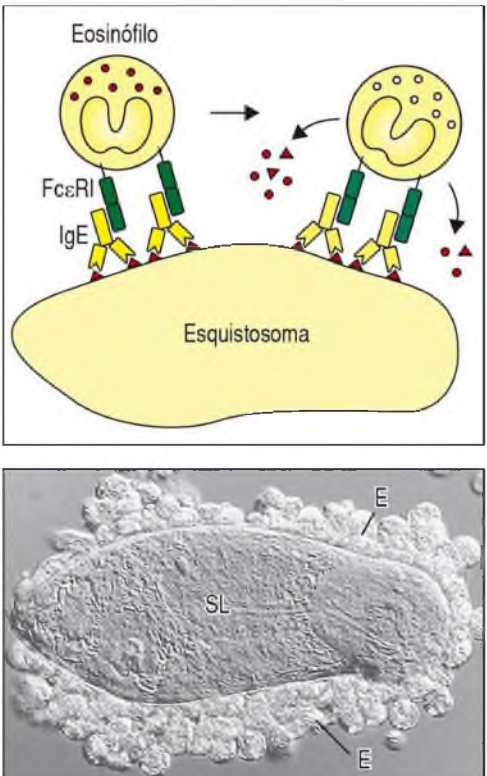


Figura 9-20. Los eosinófilos activados atacan a los parásitos recubiertos con IgE. Los parásitos grandes, como lombrices o las larvas de esquistosoma (SL), como la que aquí se muestra, no pueden ser ingeridos por los fagocitos. Sin embargo, pueden ser atacados por eosinófilos (E) activados que están recubiertos con anticuerpos IgE antiparasitarios unidos a FcεRI. Cuando los eosinófilos encuentran al parásito, los antígenos del parásito forman enlaces cruzados con la IgE

unida a FCεRI y activan a los eosinófilos para secretar los contenidos tóxicos e incapacitantes de sus gránulos directamente en la superficie del parásito. Fotografía cortesía de A. Butterworth.

Para las poblaciones humanas de países desarrollados, donde las infecciones parasitarias son raras, las respuestas de los mastocitos son frecuentemente en decremento de la salud, causando alergias y asma. Las personas en estas condiciones generan respuesta de IgE dirigidas a sustancias inocuas, como por ejemplo polen o mariscos, estas sustancias son conocidas como alérgenos. Las respuestas de IgE hacia alérgenos pueden generar daño, debido a la degranulación masiva de los mastocitos. En casos extremos el contacto con un alérgeno puede generar una respuesta inflamatoria conocida como anafilaxis.

9-14 Las madres proporcionan anticuerpos protectores a sus hijos, tanto antes como después del nacimiento

Durante el embarazo, la IgG procedente de la circulación materna es transportada a través de la placenta y llevada directamente al torrente sanguíneo fetal. Este mecanismo es tan eficiente que, al nacer, los bebés tienen una concentración plasmática de IgG tan alta como sus madres, y una amplia gama de especificidades antigénicas. La IgG se transporta de un lado a otro de la placenta por medio del FcRn (figura 9-21).

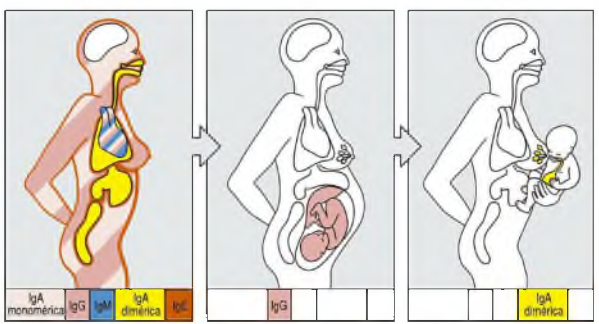


Figura 9-21. Los isotipos de inmunoglobulina se distribuyen selectivamente en el cuerpo y pasan al lactante desde su madre. Recuadro de la izquierda: en una mujer saludable (y en varones), predominan IgM, IgG e IgA monomérica en la sangre (lo cual se indica esquemáticamente por medio de los colores en el corazón), mientras que IgG e IgA monomérica son los principales isotipos en el líquido extracelular. La IgA dimérica predomina en las secreciones de los epitelios mucosos. IgE se asocia principalmente con los mastocitos y se encuentra por tanto en el tejido conjuntivo bajo superficies epiteliales, en particular de la piel, vías respiratorias y tubo digestivo. El encéfalo está desprovisto de inmunoglobulinas. Recuadro central: durante el desarrollo prenatal en el vientre de su madre, el feto no puede producir sus propias inmunoglobulinas. Para dar al feto el anticuerpo protector, se transporta IgG selectivamente desde la circulación materna hacia la fetal por medio de FcRn en la placenta. Recuadro de la derecha: después del nacimiento y la lactancia, el tubo digestivo del lactante recibe de la madre la protección de IgA dimérica, que es un componente importante de la leche materna.

Como resultado de este mecanismo, al nacer el bebé tendrá protección contra patógenos que provocan una respuesta de IgG pero no contra los

que infectan superficies mucosas y causan una respuesta de IgA dimérica secretoria. Para satisfacer esta necesidad, las lactantes obtienen IgA dimérica de la leche materna, que contiene anticuerpos contra los microorganismos que en la madre han sido atacados por una respuesta de IgA. Con la lactancia, la IgA se transfiere al intestino del bebé (véase la figura 9-21), donde se une a microorganismos, lo cual previene la unión de éstos al epitelio intestinal y facilita su expulsión en las heces. La transferencia de IgA preformada de la madre al hijo en la leche materna es un ejemplo de la **transferencia pasiva de inmunidad**; otro es la inmunoglobulina intravenosa que se administra a pacientes con defectos genéticos en el funcionamiento de los linfocitos B (véase la sección 6-8).

Durante el primer año de vida hay una ventana de tiempo en que todos los lactantes tienen disminución relativa de anticuerpos y son especialmente vulnerables a las infecciones. A medida que la IgA aportada por la madre se cataboliza y la ingestión de la leche materna disminuye, la concentración de anticuerpo decrece de manera gradual hasta alrededor de los seis meses de edad, cuando el propio sistema inmunitario del lactante comienza a producir cantidades sustanciales de anticuerpos (figura 9-22). En consecuencia, los valores de IgG son mínimos en los lactantes de 3 a 12 meses de edad, y es entonces cuando son más susceptibles a la infección. Este problema es particularmente agudo en bebés prematuros, quienes inician la vida con menores valores de IgG materna y tardan más en adquirir inmunocompetencia después de nacer que los bebés nacidos a término. Este periodo de vulnerabilidad también es el momento en que comienzan a aparecer los síntomas de deficiencias genéticas en el sistema inmunitario.

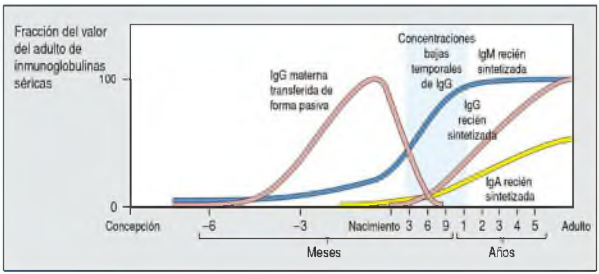


Figura 9-22. El primer año de vida es un periodo en que los lactantes tienen un suministro limitado de IgG y son particularmente vulnerables a las infecciones. Antes del nacimiento, los altos valores de IgG son aportados por la madre, pero después la IgG de origen materno declina. Aunque los lactantes producen IgM poco después del nacimiento, la producción de anticuerpos IgG no inicia sino hasta alrededor de los seis meses. La concentración total de IgG alcanza un mínimo en el primer año y luego aumenta de modo gradual hasta la edad adulta.

9-15 Los anticuerpos neutralizantes de alta afinidad impiden que virus y bacterias infecten células

El primer paso en una infección microbiana implica la fijación del microorganismo a la superficie externa del cuerpo humano, ya sea alguna parte de la piel o las mucosas. Esta fijación se establece mediante interacciones específicas entre un componente de la superficie microbiana, que actúa como ligando, y un componente complementario de la superficie de células epiteliales humanas que el patógeno aprovecha como su receptor. Anticuerpos de alta afinidad que se unen al ligando microbiano e impiden la fijación del microbio al epitelio humano detienen la infección antes de que se inicie. Por ello, tales anticuerpos se denominan anticuerpos neutralizantes. Dado que muchas infecciones comienzan en las superficies mucosas, los anticuerpos neutralizantes a menudo son IgA diméricas.

El virus de la gripe, que suele ingresar en el cuerpo por inhalación, infecta células epiteliales de las vías respiratorias al unirse a los oligosacáridos de sus glucoproteínas de superficie. El virus se une a oligosacáridos en las superficies celulares mediante un componente proteínico importante de su envoltura externa. Éste se denomina **hemaglutinina de la gripe**, porque la proteína puede **aglutinar** eritrocitos al unirse a los oligosacáridos de la superficie eritrocítica. Los anticuerpos neutralizantes que se han desarrollado durante las respuestas inmunitarias primarias al virus de la gripe y otros son el aspecto más importante de la inmunidad ulterior a estos virus. Tales anticuerpos recubren al virus, inhiben su fijación a células humanas e impiden la infección (figura 9-23).

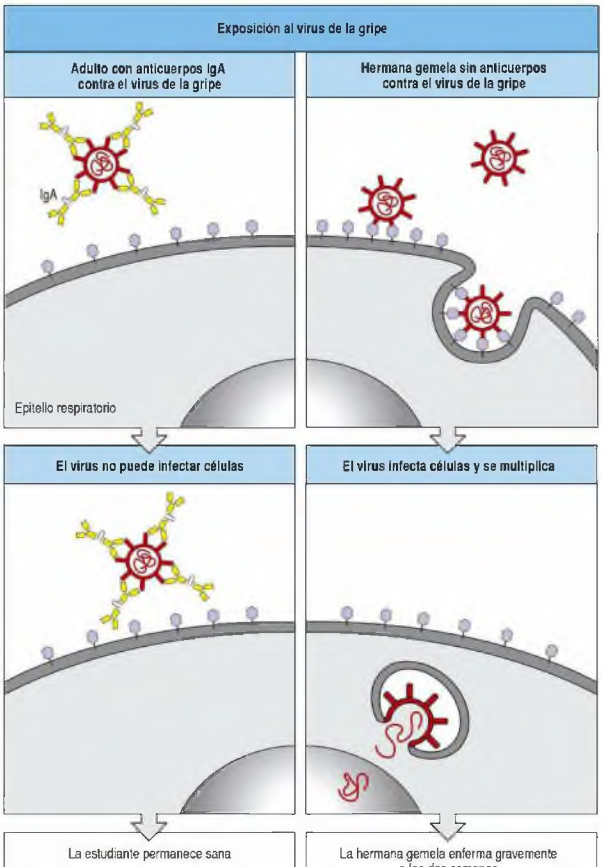


Figura 9-23. Las infecciones virales pueden ser bloqueadas por anticuerpos neutralizantes. Se

compara el efecto de la exposición a este virus de la gripe anual en una estudiante vacunada contra el virus y que tiene anticuerpos neutralizantes IgA contra la gripe (recuadros de la izquierda), con su gemela idéntica en la misma universidad, quien estaba demasiado ocupada estudiando para su examen final para vacunarse y carece de anticuerpos contra la gripe (recuadros de la derecha). Para multiplicarse, el virus de la gripe debe entrar en una célula humana, lo que hace usando su proteína hemaglutinina para unirse al ácido siálico adherido a las proteínas de superficie celular humanas. La internalización del virus, con la fusión subsecuente de las membranas virales y endosómicas, libera RNA viral en el citoplasma, donde ocurre la replicación. Todo el proceso puede detenerse en el primer paso por la presencia de anticuerpos neutralizantes contra la hemaglutinina viral que cubre su sitio de unión para ácido siálico. Debido a que la gripe infecta a las células epiteliales de las vías respiratorias, los anticuerpos eficaces son dímeros IgA, como aquí se muestra.

Las superficies mucosas del cuerpo humano constituyen una variedad de ambientes que son colonizados por distintas bacterias. Éstas se fijan a células epiteliales por medio de diversos componentes de superficie llamados en conjunto **adhesinas** bacterianas. Para *Streptococcus pyogenes*, que habita la faringe y es causal común de faringitis, la adhesina bacteriana es una proteína de superficie celular llamada proteína F, la cual se une a fibronectina, un gran componente glucoproteínico de la matriz extracelular. Los anticuerpos IgA secretorios específicos para proteína F limitan el crecimiento de la población residente de *S. pyogenes* e impiden que cause enfermedad. Sólo cuando este control se pierde –por el surgimiento de una nueva cepa bacteriana que no es neutralizada por los anticuerpos existentes, o por la presencia de infección adicional u otros factores de estrés– se producirá faringitis. En términos generales, los anticuerpos IgA contra adhesinas limitan las poblaciones bacterianas dentro de las vías digestiva, respiratoria y genitourinaria, y evitan infecciones causales de enfermedad en estos tejidos (figura 9-24).

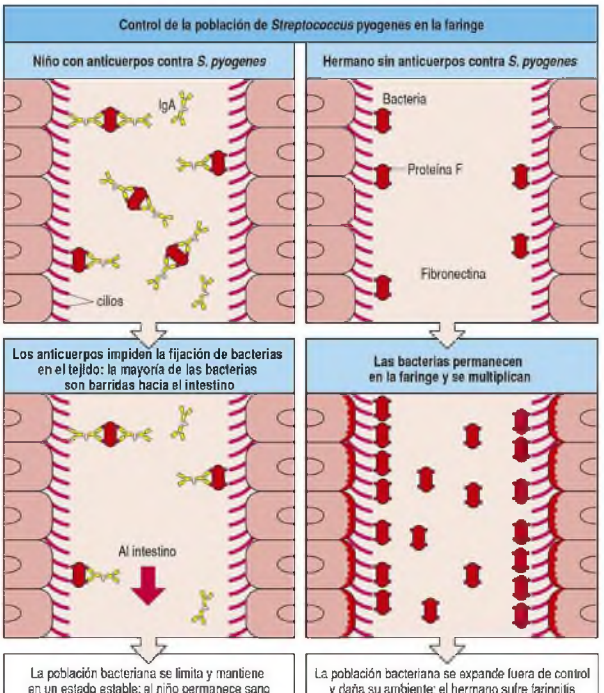


Figura 9-24. Las infecciones de superficies mucosas por bacterias patógenas pueden prevenirse por medio de anticuerpos neutralizantes. Los recuadros de la izquierda representan la faringe de un niño que previamente sufrió faringitis y está produciendo anticuerpos IgA neutralizantes contra la bacteria causal, *Streptococcus pyogenes*. Los anticuerpos cubren la bacteria y alteran su capacidad para unirse a la fibronectina en la matriz extracelular, y permanecen en la faringe. Esto mantiene baja la población bacteriana, en un grado que no causa enfermedad. Los recuadros de la derecha ilustran la faringe de la hermana menor del niño, que no ha experimentado faringitis y no ha desarrollado anticuerpos neutralizantes contra *S. pyogenes*. En ausencia de anticuerpos, el tamaño de la población bacteriana no se regula de manera estrecha y en circunstancias favorables puede expandirse, de modo que causa daño en la superficie mucosa y produce inflamación. Se presenta faringitis desagradable, así como una respuesta inmunitaria adaptativa que produce anticuerpos neutralizantes contra *S. pyogenes*.

9-16 Los anticuerpos IgG e IgA de alta afinidad se emplean para neutralizar toxinas microbianas y venenos de animales

Muchas bacterias secretan toxinas proteínicas que causan enfermedad al alterar el funcionamiento normal de las células humanas (figura 9-25). Para tener este efecto, una toxina bacteriana debe unirse primero a un receptor específico en la superficie de la célula humana. En el caso de algunas toxinas, por ejemplo las de difteria y tétanos, la actividad de unión a receptor es realizada por una cadena peptídica y la función tóxica por otra. Los anticuerpos que se unen al polipéptido de unión a receptor pueden ser suficientes para neutralizar una toxina (figura 9-26), y las vacunas para difteria y tétanos funcionan con base en este principio. Son moléculas de toxinas modificadas, llamadas **toxoides**, en las cuales la cadena tóxica ha sido desnaturalizada para eliminar su toxicidad. En la inmunización, se producen anticuerpos neutralizantes protectores contra la cadena de unión a receptor.

Enfermedad	Microorganismo	Toxina	Efectos in vivo
Tétanos	*Clostridium tetani*	Toxina tetánica	Bloquea la acción neuronal inhibitoria, lo cual causa contracción muscular crónica
Difteria	*Corynebacterium diphtheriae*	Toxina diftérica	Inhibe la síntesis proteínica, lo que causa daño de células epiteliales y miocarditis
Gangrena gaseosa	*Clostridium perfringens*	Toxina clostridial-α	Activa fosfolipasa, que induce la muerte celular
Cólera	*Vibrio cholerae*	Toxina del cólera	Activa adenilciclasa y eleva cAMP en las células, con el resultado de cambios en las células del epitelio intestinal que causan la pérdida de agua y electrólitos
Carbunco	*Bacillus anthracis*	Complejo tóxico del carbunco	Aumenta la permeabilidad vascular, lo que ocasiona edema, hemorragia y colapso circulatorio
Botulismo	*Clostridium botulinum*	Toxina botulínica	Bloquea la liberación de acetilcolina, que causa parálisis
Tos ferina	*Bordetella pertussis*	Toxina de la tos ferina Toxina traqueal	ADP-ribosilación de proteínas G, que ocasiona linfocitosis. Inhibe el movimiento ciliar y causa pérdida de células epiteliales
Escarlatina	*Streptococcus pyogenes*	Toxina eritrogénica. Leucocidina. Estreptolisinas	Provoca vasodilatación, que ocasiona el exantema de la escarlatina. Destruye fagocitos, lo que permite la supervivencia de las bacterias
Intoxicación alimentaria	*Staphylococcus aureus*	Enterotoxina estafilocócica	Actúa en nervios intestinales para inducir vómito. También un potente mitógeno de linfocitos T (superantígeno SE)
Síndrome de choque tóxico	*Staphylococcus aureus*	Toxina del síndrome de choque tóxico	Causa hipotensión y pérdida de piel. También un potente mitógeno de linfocitos T (superantígeno TSST-1)

Figura 9-25. Muchas enfermedades comunes son causadas por toxinas bacterianas. Se muestran varios ejemplos de exotoxinas (toxinas secretorias). Las bacterias también producen endotoxinas (toxinas no secretorias), que sólo suelen liberarse cuando la bacteria muere. Las endotoxinas, como el lipopolisacárido (LPS) bacteriano, son importantes en la patogenia de la enfermedad, pero sus interacciones con el huésped son más complicadas que las propias de las exotoxinas y se comprenden menos.

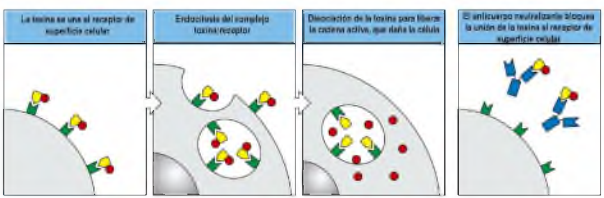


Figura 9-26. La neutralización de toxinas por anticuerpos IgG protege las células contra la acción de las toxinas. Las toxinas proteínicas producidas por muchas bacterias suelen ser de estructura modular. Una parte de la toxina se une a un receptor celular, lo cual permite la interiorización de la toxina, de modo que la segunda parte daña la célula. Los anticuerpos IgG neutralizantes de alta afinidad se unen a la parte de unión a receptor de la toxina e impiden su ingreso en la célula humana.

Las toxinas bacterianas son potentes en bajas concentraciones: una sola molécula de toxina diftérica basta para matar una célula. A fin de neutralizar la toxina bacteriana, un anticuerpo debe ser de alta afinidad y esencialmente irreversible en su unión a la toxina. También debe ser capaz de penetrar tejidos y llegar a los sitios en que las toxinas se liberan. La IgG de alta afinidad es la fuente principal de anticuerpos neutralizantes para los tejidos del cuerpo humano, mientras que los dímeros de IgA de alta afinidad sirven a un fin similar en las superficies mucosas.

Serpientes venenosas, escorpiones y otros animales introducen al morder o picar a sus víctimas venenos que contienen polipéptidos tóxicos. En el caso de algunos venenos, una sola exposición es suficiente para causar daño tisular grave o incluso la muerte de una persona, y en tales

situaciones la respuesta primaria del sistema inmunitario es demasiado lenta para resultar de utilidad. Dado que la exposición de las personas a tales venenos es rara, no se han desarrollado vacunas que protejan contra ellos. Para pacientes que han sido mordidos o picados por serpientes u otros animales venenosos, el tratamiento preferido es infundir anticuerpos específicos para el veneno. Esos anticuerpos se producen por inmunización de animales domésticos grandes –como caballos– con el veneno. La transferencia de anticuerpos protectores de esta manera se conoce como **inmunización pasiva** y es análoga al modo en que los neonatos adquieren inmunidad pasiva de sus madres (véase la sección 9-14).

9-17 La unión de IgM a antígeno en la superficie de un patógeno activa el complemento por la vía clásica

Sólo una fracción de los anticuerpos tiene efecto inhibitorio directo sobre la capacidad de un patógeno de vivir y multiplicarse en el cuerpo humano. El resultado más común es que los anticuerpos unidos al patógeno convoquen otras moléculas y células del sistema inmunitario, que entonces destruyen el patógeno o lo expulsan del cuerpo. Una ruta por la cual los anticuerpos marcan patógenos para su destrucción es la activación de complemento por la vía clásica. En el capítulo 2 se revisó el modo en que la vía clásica se inicia cuando la proteína C reactiva se une a una superficie bacteriana. Ocurre una activación similar de la vía clásica cuando anticuerpos de algunos isotipos se unen a las superficies del patógeno. Los anticuerpos más eficaces para activar el complemento son IgM e IgG3 (figura 9-27).

Isotipo de anticuerpo	Capacidad relativa de fijar complemento
IgM	
IgD	-
IgG1	++
IgG2	+
IgG3	
IgG4	-
IgA1	+
IgA2	+
IgE	-

Figura 9-27. Las clases y subclases de anticuerpos difieren en su capacidad de activar y fijar complemento. Los isotipos IgM e IgG3 son los más eficaces para activar la cascada de complemento; IgE es la segunda opción.

Para la IgM, el primer anticuerpo que se produce en una respuesta inmunitaria primaria, la activación del complemento es el principal mecanismo por el cual esa inmunoglobulina convoca células efectoras a los sitios de infección. Por sí misma, la IgM pentamérica no activa complemento, porque se encuentra en una conformación plana que no

puede unirse al componente C1q de C1, el primer paso necesario en la vía clásica. Al unirse a la superficie de un patógeno, la conformación de IgM cambia a lo que se denomina forma de "caballete". En esta forma, el sitio de unión para C1q en la parte Fc de cada monómero de IgM se hace accesible a C1q. La fijación de C1q en múltiples puntos de IgM es necesaria para una interacción estable, pero ésta se logra con facilidad porque IgM tiene cinco sitios de unión para C1q, y C1q tiene seis sitios de unión para IgM (figura 9-28).

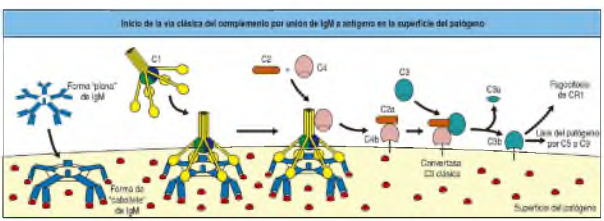


Figura 9-28. La unión de IgM a un antígeno en la superficie de un patógeno inicia la vía clásica de activación del complemento. Cuando la IgM pentamérica soluble en la conformación "plana" establece la unión en múltiples puntos con antígenos en la superficie de un patógeno, adopta la conformación de "caballete" y expone sus sitios de unión para el componente C1q de C1. El C1 activado escinde entonces C2 y C4, y los fragmentos C2a y C4b forman la convertasa C3 clásica en la superficie del patógeno. La conversión de C3 a C3b lleva a la fijación de C3b a la superficie del patógeno y al reclutamiento de funciones efectoras.

La unión de IgM a C1q activa las serinproteasas C1r y C1s, los componentes enzimáticamente activos de C1. El primero en ser activado es C1r, que entonces escinde y activa C1s. El C1s activado es la proteasa que une, escinde y activa tanto el componente C4 como el C2 de la vía clásica. Los fragmentos C4b que se unen de modo covalente a la superficie del patógeno fijan C2a para ensamblar la convertasa C3 clásica, C4bC2a. La convertasa C3 clásica escinde C3 a C3b y C3a, y una vez que C3b se ha unido de modo covalente al patógeno amplifica exponencialmente la respuesta al ensamblar la convertasa C3 de la vía alterna (C3bBb). Hacia el final de la reacción de fijación de complemento, la mayoría de los fragmentos C3b que cubren la superficie del patógeno alrededor del complejo antígeno:anticuerpo iniciador se han producido por acción de la convertasa alterna (figura 9-29). Éste es otro ejemplo de una situación en la

cual la inmunidad adaptativa da especificidad a la reacción, y la inmunidad innata da la fuerza. Una vez que el patógeno se ha cubierto de C3b puede ser fagocitado de modo eficiente por un neutrófilo o macrófago usando sus receptores de complemento CR1. De manera alterna, para algunos patógenos, como la bacteria *Neisseria*, la vía clásica de activación del complemento continúa, y lleva al ensamblaje del complejo de ataque a membrana y la muerte del patógeno por perforación de su membrana externa (véase la sección 2-7).

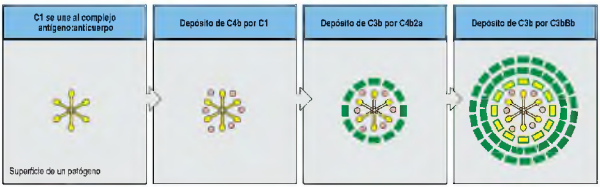


Figura 9-29 Vista superior de la fijación de fragmentos C4b y C3b en la superficie de un patógeno alrededor de un complejo antígeno:anticuerpo. El anticuerpo unido a un antígeno en una superficie microbiana fija C1 (primer recuadro), lo cual lleva al depósito de C4b (círculos en rosa) alrededor del complejo antígeno:anticuerpo (segundo recuadro). Cuando C4b se une a C2a para formar la convertasa C3 clásica, se produce un número limitado de moléculas de C3b (rectángulos en verde, tercer recuadro). Éstas pueden unirse a Bb para formar la convertasa alterna, C3bBb (rectángulos en amarillo), lo cual causa el depósito de muchos fragmentos C3b más en la superficie microbiana (rectángulos en verde, cuarto recuadro).

La IgM fija complemento de manera eficiente debido a que sus cinco sitios de unión para C1q permiten a cada molécula de IgM unida a un patógeno fijar complemento de manera independiente. Las desventajas de la IgM son su tamaño, que restringe el grado en que puede penetrar en los tejidos infectados, y su capacidad limitada de convocar funciones efectoras que no dependen de complemento. Una vez que una respuesta inmunitaria primaria ha progresado hasta el punto en que los linfocitos B han emprendido el cambio de isotipo y la maduración de afinidad y se han convertido en células plasmáticas, las más pequeñas y versátiles moléculas de IgG subsanan las deficiencias de la IgM.

9-18 Dos formas de C4 tienden a fijarse en diferentes sitios de las superficies del patógeno

Los componentes del complemento que se usan de manera exclusiva en la vía clásica son la proteína de unión C1, la proteasa C2, y la proteína que contiene tioéster C4. De éstas, C4 suele estar presente en dos formas codificadas por genes separados en la región central del MHC. Los dos tipos de C4 –C4A y C4B– tienen diferentes propiedades. El enlace tioéster de C4A es más susceptible al ataque de modo preferente por los grupos amino de las macromoléculas, mientras que el enlace tioéster de C4B es más susceptible al ataque preferente de los grupos hidroxilo. Esta complementariedad incrementa la eficiencia del depósito de C4 y la cobertura de toda la superficie del patógeno. Los dos genes que codifican C4A y C4B están estrechamente ligados y situados en la región clase II del MHC, donde, mediante duplicación y deleción génicas, ha surgido por evolución una mayor diversificación de los genes C4 (figura 9-30). En el ser humano, 13% de los cromosomas carecen de un gen C4A funcional y 18% de los cromosomas carecen de un gen C4B funcional; por tanto, más de 30% de la población humana es deficiente en una u otra forma de C4, y una falta parcial de C4 es la inmunodeficiencia humana más común. Como un reflejo de la complementariedad de funciones de las dos formas de C4, la deficiencia de C4A se asocia con susceptibilidad a la enfermedad autoinmunitaria lupus eritematoso sistémico (LES), mientras que la deficiencia de C4B se asocia con menor resistencia a la infección. Aparte de la simple presencia o ausencia de los genes C4A y C4B, hay más de 40 diferentes alelos de los genes C4, algunos de los cuales probablemente se asocien a más diferencias en la función de C4.

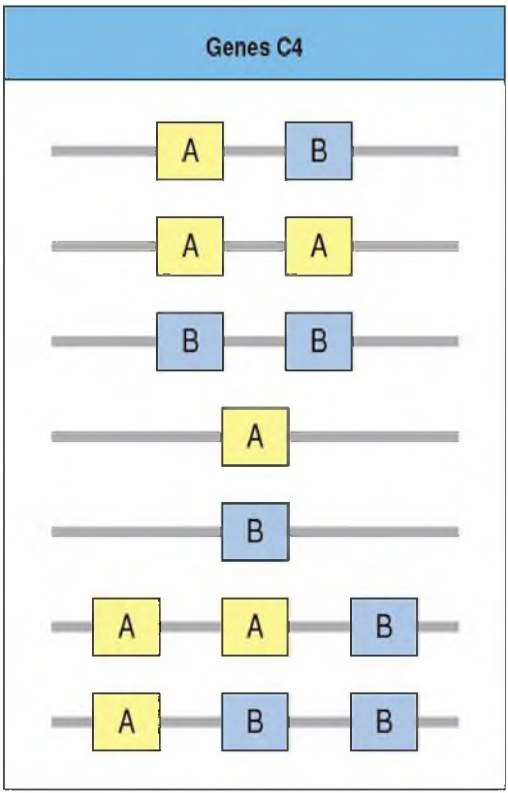


Figura 9-30 Los seres humanos difieren en el número y el tipo de genes para el componente C4 del complemento. Las proteínas del complemento C4A y C4B tienen diferencias en el modo en que se unen a las superficies de los patógenos. Los genes para C4A y C4B se localizan en la parte central del MHC, entre la región clase I y la región clase II. Aunque la mayoría de los haplotipos MHC tienen un gen para C4A y uno para C4B, una importante minoría tienen otras disposiciones que implican la pérdida o duplicación de uno de los genes. Estas diferencias causan variación en la función de C4 dentro de la población e inmunodeficiencia en algunos individuos.

9-19 La activación del complemento por IgG requiere la participación de dos o más moléculas de IgG

La unión de IgG a antígeno en la superficie de un patógeno también puede inducir la vía clásica de activación del complemento. Cada molécula de IgG tiene un solo sitio de unión para C1q en su región Fc. A diferencia de IgM, IgG no necesita secuestrar su sitio de unión a C1q en ausencia de antígeno. La interacción de una molécula de IgG con C1q es insuficiente para activar C1, y por tanto es necesario que C1q forme enlaces cruzados con dos o más moléculas de IgG unidas a antígeno en la superficie de un patógeno, y las moléculas de IgG deben estar lo suficientemente cerca entre sí para que C1q las abarque (figura 9-31, recuadros de la izquierda). En consecuencia, la activación de complemento por IgG depende más de la cantidad y densidad de anticuerpos unidos a la superficie de un patógeno que la activación del complemento por IgM. Después de que los complejos de antígeno e IgG han activado C1, la vía clásica procede exactamente del mismo modo que después de la activación por IgM.

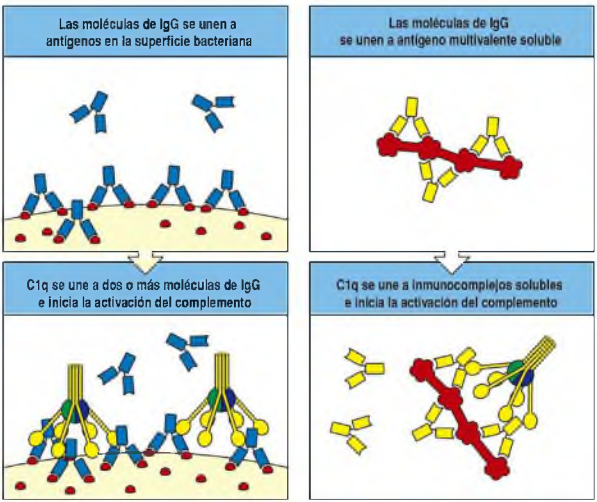


Figura 9-31. Se requieren al menos dos moléculas de IgG unidas a patógenos o antígenos solubles para activar la cascada del complemento. Los recuadros de la izquierda muestran la activación del complemento por IgG unida a antígenos en la superficie de un patógeno. La molécula de C1q debe encontrar moléculas de IgG unidas a patógenos que estén lo suficientemente cerca una de otra para que la molécula de C1q las abarque a ambas. Los recuadros de la derecha muestran la activación del complemento por la unión de C1q a dos moléculas de IgG en un inmunocomplejo soluble.

Dado que los sitios de unión a antígeno en IgG son de mayor afinidad que los situados en IgM, pueden formar inmunocomplejos estables con antígenos multivalentes solubles: por ejemplo toxinas secretadas por patógenos o productos de descomposición tras su muerte y degradación. Estos inmunocomplejos solubles también pueden activar la vía clásica (figura 9-31, recuadros de la izquierda), lo cual lleva al depósito de C3b en las moléculas de antígeno y anticuerpo en el complejo. Usando sus receptores Fc y receptores de complemento, las células fagocíticas pueden captar con facilidad estos complejos de antígeno, anticuerpo y complemento en sangre, linfa y líquidos tisulares, y eliminarlos del sistema.

9-20 Los eritrocitos facilitan la eliminación de inmunocomplejos de la circulación

Los inmunocomplejos que se han cubierto de fragmentos de C3b pueden ahora unirse a células circulantes que expresan el receptor del complemento CR1. De éstas, las más numerosas son los eritrocitos, y la vasta mayoría de los inmunocomplejos se unen a la superficie eritrocítica. Durante su circulación en la sangre, los eritrocitos pasan por zonas del hígado y el bazo en que los macrófagos tisulares eliminan y degradan los complejos de complemento, anticuerpo y antígeno de la superficie eritrocítica sin causar el menor daño al eritrocito (figura 9-32). Aunque la función vital de los eritrocitos es el transporte de gases entre los pulmones y otros tejidos, también han adquirido funciones en la defensa y protección de los tejidos, y de ellas, la eliminación de inmunocomplejos es crucial.

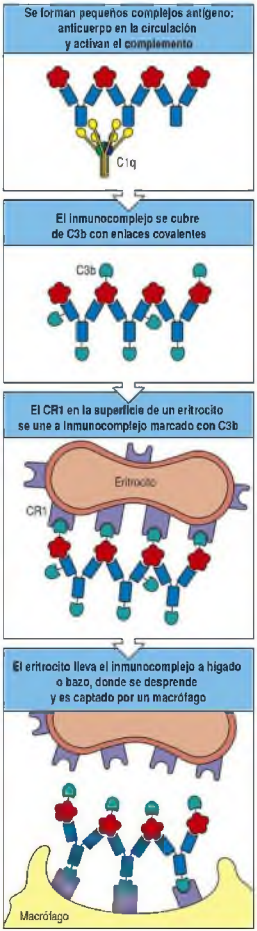

Se forman pequeños complejos antígeno: anticuerpo en la circulación y activan el complemento
C1q
El inmunocomplejo se cubre de C3b con enlaces covalentes
C3b
El CR1 en la superficie de un eritrocito se une a inmunocomplejo marcado con C3b
Eritrocito
CR1
El eritrocito lleva el inmunocomplejo a hígado o bazo, donde se desprende y es captado por un macrófago
Macrófago

Figura 9-32 El CR1 del eritrocito ayuda a eliminar inmunocomplejos de la circulación. Inmunocomplejos solubles pequeños se unen a CR1 en los eritrocitos, los cuales los transportan al hígado y bazo. Ahí son transferidos al CR1 de macrófagos y captados para su degradación.

Si no se eliminan los inmunocomplejos, tienden a aumentar de tamaño por agregación y a precipitarse en la membrana basal de vasos sanguíneos de pequeño calibre, notablemente los propios de los glomérulos renales, donde la sangre se filtra para formar orina y se encuentra a presión particularmente elevada. Los inmunocomplejos que pasan por la membrana basal se unen a receptores CR1 expresados por podocitos, células epiteliales especializadas que cubren los capilares. El depósito de inmunocomplejos dentro del riñón probablemente ocurre en algún grado todo el tiempo. Las células mesangiales del interior del glomérulo se especializan en eliminar inmunocomplejos y en estimular la reparación del tejido dañado por esta causa.

Una característica de la enfermedad autoinmunitaria LES es una concentración sanguínea de inmunocomplejos suficiente para causar el depósito masivo de antígeno, anticuerpo y complemento en los podocitos renales. Esos depósitos dañan los glomérulos, y la insuficiencia renal es el principal peligro para los pacientes con esta enfermedad. Un depósito similar de inmunocomplejos también puede constituir un problema grave en pacientes que han heredado deficiencias en los primeros componentes de la vía del complemento y no pueden marcar sus inmunocomplejos con C4b o C3b. Estos pacientes son incapaces de eliminar inmunocomplejos, los cuales se acumulan con respuestas de anticuerpos sucesivas a la infección e infligen daño creciente a los riñones.

9-21 Los receptores Fcγ permiten a las células efectoras unirse a IgG ligada a patógenos y ser activadas por ella

El poder del sistema del complemento radica en que recubre patógenos permanentemente con fragmentos C3b, con lo cual los envía a los receptores de complemento de los fagocitos para su opsonización, captación y eliminación. Los anticuerpos de alta afinidad se fijan a los patógenos casi con la misma tenacidad que C3b, y ellos también son ligandos para receptores que están presentes en una gama de células del sistema inmunitario. Entre estas células se encuentran neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, macrófagos, FDC y células NK. Los receptores son diversos y tienen especificidad para diferentes isotipos de anticuerpo, pero todos ellos se unen a la región Fc y se conocen en general como receptores de Fc. Los receptores de Fc de las células hematopoyéticas son funcional y estructuralmente distintos del FcRn de las células endoteliales. Mientras que FcRn tiene estructura tipo MHC clase I y transporta anticuerpos de un lado a otro del epitelio, los receptores de Fc hematopoyéticos están formados por dos o tres dominios tipo inmunoglobulina y envían señales de activación o inhibición que inducen una respuesta en las células que los expresan.

FcγRI es un receptor de Fc específico para IgG y se expresa de modo constitutivo en la superficie de monocitos, macrófagos y células dendríticas. En sitios de infección e inflamación, la expresión de FcγRI también se induce en neutrófilos y eosinófilos. Por tanto, la expresión de FcγRI es específica de células mieloides. La cadena α se fija a la membrana y tiene tres dominios extracelulares tipo inmunoglobulina, todos ellos necesarios para unirse al dominio C_H2 y la parte inferior de la bisagra de IgG (figura 9-33). A la cadena α se asocia un dímero formado por un segundo tipo de polipéptido, la cadena γ, que transduce señales de activación y está estrechamente relacionada con la cadena ζ del complejo receptor del linfocito T, y que como esa cadena contiene motivos ITAM. Es muy distinta de la cadena γ asociada a algunos receptores de citocina, como el receptor de IL-2 (véase la sección 8-7). FcγRI se une con distintas afinidades a las cuatro subclases de IgG. La jerarquía de unión –IgG3 > IgG1 > IgG4– refleja las diferencias estructurales en la bisagra y el dominio C_H2 de varias subclases de IgG (véase la figura 4-33, página

106).

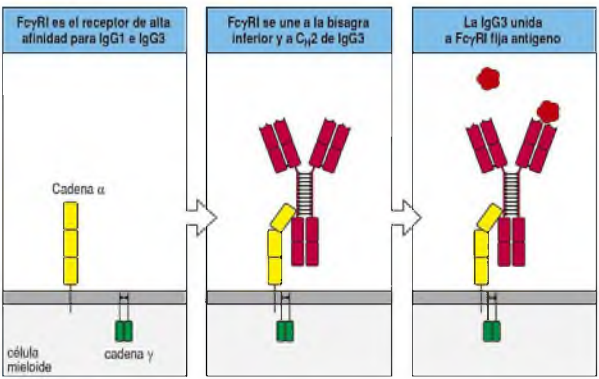


Figura 9-33 En las células mielocíticas, FcγRI es un receptor de Fc que se une con alta afinidad a IgG1 e IgG3. La función del receptor FcγRI de unirse a IgG es una propiedad de los tres dominios tipo inmunoglobulina extracelulares de la cadena α del receptor. La función de señalización es la propiedad de la cadena γ, que forma un homodímero (recuadro de la izquierda). De los receptores de Fc para IgG, sólo FcγRI puede unirse a IgG en ausencia de antígeno (lo que se muestra aquí para IgG3, recuadro central). Esto permite a IgG3 capturar patógenos en las superficies de macrófagos, células dendríticas y neutrófilos y marcarlos para su captación y destrucción.

La principal función de FcγRI es facilitar la captación y degradación de patógenos por fagocitos y células presentadoras de antígeno profesionales. En el capítulo 2 se analizó el modo en que diversos receptores fagocíticos y de señalización, incluidos receptores de complemento, pueden fomentar estos procesos durante la inmunorrespuesta innata. En la respuesta inmunitaria adaptativa, los anticuerpos producidos contra antígenos de superficie cubren el patógeno con sus regiones Fc dirigidas hacia fuera, libres para unirse al FcγRI expresado en superficies de células mieloides. Al contacto con un fagocito, se producen múltiples interacciones ligando-receptor, que inducen una interacción estable y el agrupamiento de receptores necesario para iniciar la señalización intracelular y la fagocitosis (figura 9-34). La necesidad de formación de enlaces cruzados de

la IgG unida para que pueda producirse una señal se ilustra por el comportamiento de IgG3 e IgG1. Estas subclases tienen afinidad tan alta por FcγRI que es posible la unión de moléculas individuales al receptor en ausencia de antígeno, y esas moléculas se mantienen de manera transitoria en la superficie celular. Sin embargo, tales interacciones no envían una señal a la célula, porque ello se requiere la formación de enlaces cruzados entre antígeno y complejos de FcγRI e IgG.

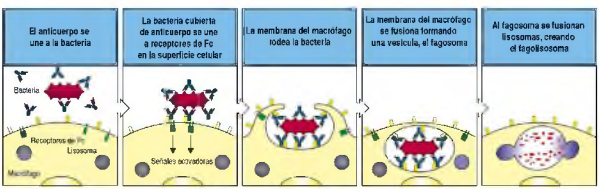


Figura 9-34 Los receptores de Fc en la superficie de los fagocitos inducen la captación y degradación de patógenos cubiertos de anticuerpo. Moléculas de IgG específicas unen sus antígenos en la superficie del patógeno, en este caso una bacteria, y exponen sus regiones Fc. Los receptores Fc de las células fagocíticas se unen a las regiones Fc, uniendo las bacterias a la superficie del fagocito. Las señales de los receptores Fc promueven tanto la fagocitosis como la destrucción subsecuente de la bacteria en los lisosomas. Se observa que los receptores Fc proporcionan mecanismos para eliminar los patógenos que se han opsonizado con un recubrimiento de anticuerpo específico. Estos mecanismos mediados por receptor Fc a menudo funcionan en conjunto con los receptores de complemento (receptores CR1 y CR2) que reconocen los fragmentos C3 que se unen a los patógenos como consecuencia de una vía clásica de activación del complemento (véase la figura 9-28).

Después de que el patógeno se ha unido al fagocito, las interacciones entre las regiones Fc del anticuerpo y el FcγRI envían señales que inducen al fagocito a rodear al patógeno cubierto de anticuerpo (véase la figura 9-34). La superficie del fagocito gradualmente se extiende sobre la superficie del patógeno opsonizado en ciclos de unión y liberación entre los receptores de Fc del fagocito y las regiones Fc que se proyectan desde la superficie del patógeno. A la larga, el patógeno está completamente recubierto por un fagosoma, que al fusionarse con el lisosoma conduce a la muerte y degradación del patógeno. Además de reducir la carga de patógenos, la opsonización mediada por anticuerpos también aumenta la eficacia con la que los antígenos se procesan y presentan a los linfocitos T específicos del patógeno.

Como mecanismo efector de la inmunidad adaptativa, la opsonización mediada por anticuerpo fomenta los mecanismos fagocíticos de la inmunidad innata (véase la sección 2-6) al incrementar en gran medida la rapidez con que se detectan y devoran patógenos. Una cubierta de IgG da a diferentes tipos de microorganismos una apariencia más uniforme, lo que permite a los fagocitos que portan receptor Fc enfrentar diferentes patógenos usando el mismo ligando –la región Fc de IgG- y el mismo receptor, FcγRI.

9-22 Una variedad de receptores de Fc de baja afinidad son específicos para IgG

Además de FcγRI, el receptor Fc de alta afinidad, hay otras dos clases de receptores de Fcγ, específicamente FcγRII y FcγRII, que se unen a IgG con mucha menor afinidad. La base estructural para la diferencia en las fuerzas de unión es la presencia de tres dominios similares a Ig en FcγRI y sólo dos en FcγRII y FcγRIII (figura 9-35). Como consecuencia de su unión más débil a IgG, FcγRII o FcγRIII sólo forman interacciones estables con dos o más moléculas de IgG que tienen un enlace cruzado con un antígeno. Esto hace a las células efectoras que transportan a estos receptores más sensibles a la presencia de antígeno y también se traduce en que los receptores Fc no estén ocupados por IgG que no reconoce al patógeno infeccioso y evita el acceso de la IgG que sí lo hace.

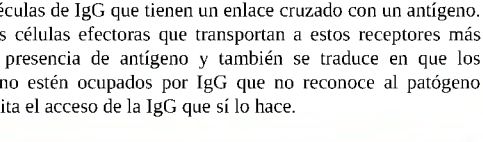
Receptor	FcγRI (CD64)	FcγRIIA (CD32)	FcγRIIB2 (CD32)	FcγRIIB1 (CD32)	FcγRIIIa (CD16)	FcγRIIIb (CD16)
Estructura						
Especificidad de la subclase de IgG	3>1>4>>2	R131:3>1>>2,4 H131:3>1,2>>4	3>1>4>>2	3>1>4>>2	1,3>>2,4	1,3>>2,4
Fuerza de unión relativa a IgG1	200	4	4	4	1	1
Efecto de su unión	Activación	Activación	Inhibición	Inhibición	Activación	Activación

Figura 9-35 Familia de receptores Fc humanos que se unen a IgG. Se muestra la estructura de la subunidad, las fuerzas de unión relativas para diferentes isotipos de IgG, y la función activadora o inhibidora de los receptores de Fcγ. Cada columna corresponde a los productos de un gen diferente. De este modo, los tres receptores en la subfamilia CD32 son codificados por diferentes genes y para FcγRIIA hay dos alotipos comunes que difieren en su especificidad para IgG2 y sus relaciones con la enfermedad. FCγRIII, el único receptor FC expresado por los linfocitos NK, está codificado por dos genes, cada uno con dos alelos principales. Estas cuatros diferentes formas de FCγRIII difieren en su especificidad y avidez por los diferentes isotipos IgG.

La clase FcγRII abarca un receptor activador y dos inhibidores. El receptor activador, **FcγRIIIA** promueve la captación y destrucción de patógenos mediante un amplio rango de células mieloides. Los dos receptores inhibidores tienen propiedades similares pero son expresados por diferentes tipos celulares. FcγRIIB2 se expresa en macrófagos, neutrófilos y eosinófilos. Al antagonizar las acciones de los receptores Fc activadores en estas células, FcγRIIB2 controla sus respuestas inflamatorias. **FcγRIIB1** tiene una función similar en los mastocitos y los linfocitos B. Estos receptores inhibidores portan **motivos inhibidores basados en tirosina de inmunorreceptor (ITIM)** en sus colas citoplásmicas, que se asocian a proteínas intracelulares que desarrollan las señales inhibitorias.

IgG2 es el segundo isotipo IgG más abundante y el que está enriquecido en los anticuerpos elaborados contra los polisacáridos bacterianos. IgG2 no puede activar complemento y sólo se une a FcγRIIA. Dos variantes de FcγRIIA son comunes en la población, pero sólo una de ellas (llamada H131) se une de forma eficaz a patógenos recubiertos con IgG2 (véase la figura 9-35). Los individuos homocigotos para la otra variante (R131) comprenden alrededor de 25% de las poblaciones africanas y europeas, y sus neutrófilos son menos eficaces para fagocitar y destruir bacterias cubiertas por IgG2. La homocigosidad para R131 también se asocia a un mayor riesgo de enfermedad meningocócica fulminante o choque séptico en caso de infección por *Neisseria meningitidis*, lo cual indica un cometido de IgG2 en la protección contra esta bacteria. En Japón y otras partes del lejano oriente, menos del 4% de la población es homocigota para la variante R131, lo que indica que en estas poblaciones ha ocurrido una selección contra esta variante. Estas diferencias entre poblaciones humanas en asociaciones con patologías son frecuentes y reflejan las diferencias en antecedentes demográficos, así como historiales de exposición a enfermedades infecciosas.

9-23 Un receptor Fc actúa como un receptor de antígeno para las células NK

FcγRIII es un receptor de activación para IgG y es el único receptor Fc que expresan las células NK. Aunque también se expresa en macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, las funciones de FcγRIII se han estudiado sobre todo en el contexto de la eliminación por parte de las células NK. Las células NK pueden reconocer y eliminar a células humanas recubiertas con anticuerpos IgG1 o IgG3 específicas para componentes de la superficie celular. Este mecanismo, llamado **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC)** es la forma en que el anticuerpo monoclonal terapéutico anti-CD20, rituximab, elimina algunos tipos de tumores de linfocitos B. Rituximab se une a CD20 en las células tumorales con sus brazos Fab, y a FcγRIII en las células NK con su región Fc. Aunque FcγRIII tiene baja afinidad para Fc, el efecto combinado de muchas moléculas de anticuerpos que se unen tanto a CD20 como a FcγRIII es unir la célula tumoral de forma estrecha con la célula NK. Las señales de FcγRIII activan entonces a la célula NK para que elimine a las células tumorales (figura 9-36). Cuando se usa con fines terapéuticos, ADCC mediada por rituximab también elimina a los linfocitos B sanos que expresan CD20, una desventaja que se compensa por el beneficio de eliminar a las células tumorales (véase la sección 4-6).

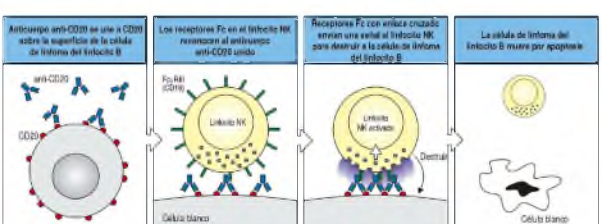


Figura 9-36 El receptor Fc expresado por los linfocitos NK reconoce a las células blanco recubiertas con IgG y les envía una señal para que mueran. Este mecanismo es ilustrado aquí por la administración de anticuerpos monoclonales anti-CD20 como un tratamiento frecuente y eficaz para ciertos tipos de tumores de linfocitos B. Cuando los anticuerpos terapéuticos se unen al antígeno Cd20 en las células tumorales, los receptores FcγRIII en el linfocito NK se unen a las regiones Fc de la IgG unida a la célula. Las interacciones múltiples entre IgG y las moléculas

FcγRIII establecen una unión estable entre los linfocitos NK y su blanco. Las señales de FcγRIII activan al linfocito NK para formar un par conjugado y una sinapsis con la célula tumoral. Al secretar los contenidos de sus gránulos líticos en la superficie de la célula tumoral, el linfocito NK condena a la célula tumoral a morir por apoptosis.

Las células NK son colaboradores destacados de la respuesta inmunitaria innata a la infección, en la que utilizan mecanismos distintos a ADCC para eliminar a las células infectadas con virus (véase la sección 3-19). En la respuesta inmunitaria adaptativa primaria, ADCC sólo participa como un mecanismo de la eliminación con células NK una vez que se cuenta con anticuerpos IgG específicos de patógenos. En una infección por gripe, por ejemplo, IgG específica para las glucoproteínas de la membrana viral puede unirse a células infectadas con gripe y reclutar a células NK para eliminarlas.

9-24 El receptor de Fc de IgA monomérica pertenece a una familia diferente de la de los receptores de Fc para IgG e IgE

Las células del linaje mieloide también expresan un receptor de Fc que se une a la forma monomérica de IgA presente en sangre y linfa. Este receptor de afinidad intermedia, llamado FcαRI, tiene una cadena α que contiene dos dominios tipo inmunoglobulina y depende de la cadena γ común para la transducción de señales. La principal función de FcαRI es la misma que la de FcγRI, con la diferencia de que facilita la fagocitosis de patógenos cubiertos de IgA, no de IgG. A pesar de las semejanzas funcionales de estos dos receptores, tienen diferentes historias evolutivas. Los receptores de Fc para IgG e IgE son codificados por una familia de genes en el cromosoma humano 1, en la cual todos los miembros provienen de un gen ancestral común (figura 9-37). En contraste, el gen para FcαRI está en el cromosoma 19, donde es parte de un complejo grande densamente empacado de familias génicas que codifican receptores constituidos por dominios tipo inmunoglobulina y expresados en células mielocíticas o células NK. Este complejo génico se denomina complejo receptor leucocítico o LRC.

Figura 9-37 Comparación de la estructura y distribución celular de los receptores Fc para IgG, IgE e IgA. Los receptores Fc para IgG e IgE se relacionan en su estructura y están codificados por genes estrechamente unidos. Aunque tiene una estructura similar que comprende dominios de tipo inmunoglobulina, el receptor IgA FcαRI sólo está relacionado lejanamente con los receptores IgE e IgG, y está codificado por un gen en un cromosoma diferente. La expresión constitutiva de un receptor Fc por un tipo celular se señala con el color rosa oscuro del recuadro y +; la expresión inducible se muestra con un tono más claro de rosa y (+). Los recuadros blancos denotan ausencia de expresión. Las especificidades de unión de los receptores Fcγ se indican en la figura 9-35. Al igual que la cadena de unión Fc y la cadena de señalización γ, FcεRI tiene una cadena β de transmembrana adicional, que participa en la señalización.

Los receptores de Fc no se restringen a la respuesta inmunitaria adaptativa y a la unión de inmunoglobulina. En el capítulo 3 se vio que la proteína C reactiva, una proteína de fase aguda de la respuesta inmunitaria innata, se une a fosforilcolina en las superficies bacterianas y activa complemento por la vía clásica (véase la figura 3-28, p. 66). La proteína C reactiva también se une a FcγRI y FcγRII, y por este mecanismo marca *S. pneumoniae* para su captación y degradación por fagocitos. El que estos receptores de Fc actuales tengan la doble función de unirse a inmunoglobulina y proteína C reactiva indica que el ancestro común de los receptores de Fc específicos de IgG y específicos de IgE fue un receptor para la proteína C reactiva de la inmunidad innata.

Resumen

Los anticuerpos secretorios son las únicas moléculas efectoras producidas por linfocitos B; su principal función es como moléculas adaptadoras que neutralizan patógenos y los dirigen a células efectoras para su destrucción. Los anticuerpos unen antígenos con las regiones Fab variables del anticuerpo, mientras que la región Fc tiene sitios de unión conservados que inician la activación del complemento y se unen a receptores de Fc de diversos tipos de células efectoras. El isotipo de un anticuerpo y su síntesis como monómeros u oligómeros determinan en qué parte del cuerpo humano éste buscará antígenos, y el tipo de funciones efectoras que puede emprender. Durante el curso de una infección, el primer anticuerpo específico de patógeno que se elabora y distribuye por la sangre y los tejidos es la IgM pentamérica, que fija al complemento a la superficie de un patógeno y lo lleva a los receptores de complemento de los fagocitos. Con la maduración de la respuesta inmunitaria adaptativa, el patógeno también puede estar recubierto con IgG de alta afinidad e IgA monomérica y ser llevado a los receptores Fc de los fagocitos que son específicos para estos isotipos de anticuerpos. Las cuatro subclases de IgG, que son transportadas por FcRn de la sangre al líquido extracelular en los tejidos, difieren en sus capacidades para activar el complemento, involucrar a los receptores Fc y responder a diferentes tipos de antígeno.

La IgA dimérica se produce en el tejido linfoide que recubre superficies mucosas, y es transportada activamente a través del epitelio mucoso por el receptor de poli-Ig. De este modo las superficies mucosas de vías respiratorias, tubo digestivo y otros sitios anatómicos tienen un suministro continuo de IgA, que controla las poblaciones de microorganismos que habitan e infectan esos tejidos. El receptor de Fc específico para IgE en los mastocitos es de afinidad tan alta que IgE se une en ausencia de su antígeno. En presencia de antígeno, los mastocitos, que subyacen en la piel y las superficies mucosas, estimulan violentas contracciones que expulsan a los patógenos del cuerpo por medio de la tos, estornudos, vómito y diarrea.

Durante el embarazo, el FcRn transporta IgG protectora desde la sangre materna hacia la circulación fetal. Después del nacimiento, el tubo digestivo del lactante recibe un suministro de IgA dimérica protectora, un componente importante de la leche materna. Estos suministros de IgA e IgG materna ayudan a proteger al niño contra infecciones a las que la

madre es inmune. A medida que el suministro de IgG e IgA maternas declina durante el primer año de vida, y antes de que el sistema inmunitario del niño se haya desarrollado por completo, hay un periodo de mayor susceptibilidad a las enfermedades infecciosas.

Resumen del capítulo 9

La respuesta de los linfocitos B a la infección es la secreción de anticuerpos. Estos adaptadores moleculares se unen al patógeno y al mismo tiempo enlazan éste a moléculas o células efectoras que causan su destrucción o expulsión del cuerpo. Al desarrollar una respuesta de anticuerpos, la población de linfocitos B que reaccionan puede combinar una respuesta rápida pero subóptima a corto plazo con una respuesta más eficaz que tarda tiempo en desarrollarse. Los linfocitos B-1, que no requieren de linfocitos T cooperadores, y anticuerpos IgM, que tienen sitios de unión de baja afinidad, representan estrategias a corto plazo. En contraste, la activación de linfocitos B impulsada por la ayuda de linfocitos T análogos, con cambio de isotipo e hipermutación somática resultantes, es la estrategia a largo plazo que protege de manera eficaz contra una infección ulterior por el patógeno. Una función de la diversificación de isotipos de las inmunoglobulinas es generar respuestas de anticuerpos en distintos compartimientos del cuerpo humano. IgM, IgG e IgA monomérica actúan en sangre, linfa y tejidos conjuntivos, donde proporcionan respuestas de anticuerpos a infecciones dentro de los tejidos. La IgE ejerce su acción en el tejido conjuntivo, donde se une con fuerza al receptor de IgE de alta afinidad en la superficie de mastocitos residentes. En contraste, la IgA dimérica se transporta al exterior de los tejidos del cuerpo y a las superficies mucosas, como el lado luminal de la pared del intestino, donde controla a los microorganismos que colonizan estas superficies. Una segunda función del isotipo de los anticuerpos es convocar diferentes funciones efectoras a la respuesta inmunitaria: IgG e IgA fijan complementos y designan a patógenos para su destrucción por los fagocitos, donde IgE conduce a la degranulación de mastocitos y a las reacciones físicas violentas que expulsan a los parásitos y a los microorganismos de las vías respiratoria e intestinal.

Preguntas

9-1 El enlace cruzado de inmunoglobulina por el antígeno es esencial pero no siempre suficiente para iniciar la cascada de señal para la activación de linfocitos B. La participación del correceptor de linfocito B también es necesaria para la activación y diferenciación completas de los linfocitos B vírgenes. Describa este receptor y su ligando y explique cómo facilita la activación de linfocitos B.

9-2 Todos los siguientes se relacionan con la activación de linfocitos B excepto _____.

a. Relación estrecha con el receptor de complemento 1 (CR1), CD19 y CD81
b. Agrupamiento de inmunoglobulinas de superficie
c. Activación de tirosina cinasa de proteínas citoplásmicas
d. Participación de colas citoplásmicas de Igα e Igβ
e. Fosforilación de ITAM

9-3

A. Explique cómo un linfocito B que recientemente ha reconocido a su antígeno específico queda atrapado en el ganglio linfático en el límite de las zonas de linfocitos T y linfocitos B.
B. ¿Por qué es esto necesario en relación con la activación de linfocitos B?

9-4 Las células dendríticas foliculares producen _____, que se necesitan para la proliferación rápida de linfocitos B y su diferenciación en centroblastos.

a. Ligando CD40 e IL-4
b. TNF-α, LT-α y LT-β
c. CCL21 y CCL19
d. CD44, CD38 y CD77
e. BAFF, IL-15, IL-6 y 8D6

9-5 Los individuos que nacen sin timo _____.

a. Son incapaces de elaborar anticuerpos
b. Tienen una función de linfocitos B similar a la de alguien que tiene un timo

c. Tienen concentraciones elevadas de IgG en comparación con IgM
d. Tienen cifras anormalmente reducidas de linfocitos B
e. No median un cambio eficaz de isotipos en sus linfocitos B

9-6 ¿Cuáles de las siguientes son propiedades de los plasmocitos que no se comparten con los linfocitos B vírgenes? (Elija todas las que apliquen).
a. No hay expresión de inmunoglobulinas de superficie
b. Altas concentraciones de expresión de moléculas de MHC clase II en la superficie celular
c. Índice elevado de secreción de inmunoglobulina
d. Pueden inducirse para cambiar de isotipo
e. Pueden inducirse para experimentar proliferación celular

9-7 ¿Cuál de los siguientes enunciados es incorrecto en relación con el receptor Fc FcαRI?
a. Es un receptor de afinidad media
b. Requiere una cadena γ común para mediar la señalización
c. Se une a la IgA dimérica
d. Está codificado en un cromosoma diferente de los genes que codifican los receptores Fc para IgG e IgE
e. Media la fagocitosis de los patógenos recubiertos con IgA

9-8 Empareje el receptor en la columna A con su descripción en la columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Receptor poli-Ig	1.Transporta IgG fuera del torrente sanguíneo y a los espacios extracelulares en los tejidos
b. FcγRIII (CD16)	2. Facilita la citotoxicidad de mediación celular dependiente de anticuerpos en las células NK
c. FcεRI	2. Forma enlaces cruzados de complejos anticuerpos:antígenos en los mastocitos, seguidos por degranulación
d. FcRn	4. Se une a la IgA dimérica y facilita su transcitosis
e. Correceptor de linfocito B	5. CD/21/CD19/CD81

f. FcγRII-B1 (CD32)	6. Inhibición de la activación de linfocitos B

9-9 El epitelio mucoso de las vías gastrointestinales, ojos, nariz, garganta, las vías urinarias, respiratorias y genitales, y las glándulas mamarias están protegidos por

a. IgG
b. IgM
c. IgE
d. IgA monomérica
e. IgA dimérica

9-10 ¿Cuál de los siguientes explica las concentraciones relativamente bajas de IgE en la circulación?

a. El cambio de isotipo a IgE es un evento relativamente raro en los centros germinales
b. IgE se degrada con rapidez por las proteasas séricas
c. FcRn se une con alta afinidad a IgE y lo dirige a los líquidos extracelulares de los tejidos conjuntivos
d. IgE se fagocita con rapidez por los neutrófilos ya sea que esté o no unida a antígeno
e. IgE se une con alta afinidad a los mastocitos, basófilos y eosinófilos activados en ausencia de antígeno

9-11 El receptor poli-Ig en la superficie basolateral de las células epiteliales se une a _____ mediante _____. (Elija todo lo que aplique).

a. IgA dimérica; cadena J
b. IgA monomérica; cadena J
c. IgA monomérica; dominio C_H2
d. IgM; cadena J
e. IgG; dominio C_H3

9-12 ¿Cuál de los siguientes son ejemplos de transferencia pasiva de inmunidad? (Elija todos los que apliquen).

a. Producción de anticuerpos después de vacunación
b. Adquisición transplacentaria de IgG durante el desarrollo fetal
c. Provisión de IgA a través de la leche materna
d. Producción de anticuerpos después de una infección de gripe
e. Tratamiento con inmunoglobulina intravenosa para individuos inmunocomprometidos
f. Recibir antiveneno después de ser mordido por una serpiente venenosa

9-13 Los eritrocitos están equipados para facilitar la eliminación de pequeños complejos inmunitarios de la circulación usando receptores que se unen a _____.
a. IgG
b. C1q
c. C3b
d. CR2
e. Proteína F

9-14
A. Explique cómo es que el receptor FcRn transporta anticuerpos IgG a través de las barreras celulares y especifique el tipo de barrera celular involucrada.
B. ¿Cuál es la ubicación final del material transportado.

9-15 Antonio Hernández estaba bien hasta los seis meses de edad, cuando se le hospitalizó por neumonía. En el siguiente año se le hospitalizó cinco veces por episodios adicionales de neumonía, artritis séptica y convulsión febril. El día de ayer se le diagnosticó neumonía causada por *Pneumocystis jiroveccii* y se solicitó una interconsulta con el inmunólogo. Los análisis de Antonio revelaron neutropenia, cifras normales de linfocitos B y linfocitos T, IgM ligeramente elevada, pero una disminución marcada de IgG e IgA en comparación con lo normal. No se detectaron autoanticuerpos contra neutrófilos. Las pruebas de función hepática fueron normales. La aspiración de médula ósea indicó una detención importante en la maduración del linaje mieloide en la etapa de promielocito-mielocito. Se estableció un diagnóstico de síndrome de hiper-IgM ligado a X. Se informó a los padres del niño que su hijo requeriría tratamiento a largo plazo con inmunoglobulina intravenosa, antibióticos profilácticos y la

inyección periódica de factor estimulante de colonias de granulocitos para los episodios de neutropenia. Los análisis genéticos del gen que codifica _____ revelaron una mutación en el marco de lectura y de codón de terminación que causan una transcripción aberrante de este gen.

a. Ligando CD40
b. CD3
c. CD19
d. RAG1
e. CD81

Bacterias comensales del intestino delgado del humano

Capítulo 10

Prevención de infecciones en las superficies mucosas

La mayoría de las enfermedades infecciosas que afectan al ser humano son causadas por patógenos más pequeños que una célula humana. Para estos microbios, el cuerpo humano constituye un rico ambiente de vastos recursos para vivir y reproducirse. Cuando tales amenazas se manifiestan, el organismo establece varios mecanismos de defensa de diversos tipos que se han acumulado en cientos de millones de años de evolución de invertebrados y vertebrados. Al considerar los mecanismos de la inmunidad innata en los capítulos 2 y 3 y de la inmunidad adaptativa en los capítulos 4 a 11, se aplicó sobre todo el ejemplo de un patógeno bacteriano que entra al cuerpo a través de una herida en la piel, causando una respuesta inmunitaria innata en el tejido infectado que después da lugar a una respuesta inmunitaria adaptativa en el ganglio linfático. Los méritos de este ejemplo es que es sencillo e incluye un tejido para el que todos hemos observado los efectos de las heridas, las infecciones y la inflamación. Hasta hace poco, estas eran las únicas respuestas que estudiaban la mayoría de los inmunólogos, que por lo generan administraban sus antígenos experimentales mediante una inyección subcutánea. Pero en la vida real, sólo una fracción de las infecciones humanas es causada por patógenos que entran a los tejidos del cuerpo al pasar a través de la piel. Muchas más infecciones, incluidas todas aquellas causadas por virus, acceden al cuerpo al pasar por alguna de las superficies mucosas. Aunque la respuesta inmunitaria a la infección del tejido mucoso comparte estrategias y principios con aquellas dirigidas a las infecciones de la piel y el tejido conjuntivo, existen importantes diferencias, tanto en las células como en las moléculas implicadas, así como en las formas en que se utilizan. La apreciación del grado de estas diferencias ha llevado al concepto de que el sistema inmunitario humano en realidad consiste de dos partes semiautónomas: el sistema inmunitario sistémico, que defiende contra patógenos que penetran la piel, y el sistema inmunitario mucoso, que defiende contra los patógenos que acceden a las superficies mucosas. Este capítulo se enfoca en la inmunidad mucosa y en cómo difiere de la inmunidad sistémica.

10-1 Las funciones de comunicación de las superficies mucosas las hacen vulnerables a la infección

Las **superficies mucosas** (o simplemente **mucosas**) se encuentran en gran parte del cuerpo, excepto las extremidades, pero casi en su totalidad están fuera de la vista. Están inmersas en una capa de líquido espeso que ellas secretan, el **moco**, el cual les da su nombre. El moco contiene glucoproteínas, proteoglucanos, péptidos y enzimas que protegen las células epiteliales contra daños y ayudan a limitar la infección. Los epitelios mucosos recubren el tubo digestivo, las vías respiratorias y urogenitales, y también se encuentran en las glándulas exocrinas asociadas a esos órganos: páncreas, conjuntivas y glándulas lagrimales del ojo, las glándulas salivales, y las glándulas mamarias de la mama en lactación (figura 10-1). Todos estos tejidos son sitios de comunicación, donde se transfieren materiales e información entre el cuerpo y su ambiente. Debido a sus funciones fisiológicas de intercambio gaseoso (pulmones), absorción de alimento (intestino), actividad sensorial (ojos, nariz, boca y garganta) y reproducción (útero, vagina y mamas), las superficies mucosas son por necesidad delgadas barreras permeables dinámicas al ingreso al interior del cuerpo. Estas propiedades hacen a los tejidos mucosos especialmente vulnerables al ataque de patógenos. Tal fragilidad, combinada con las funciones vitales de las mucosas, ha impulsado el desarrollo por evolución de mecanismos especializados para su defensa.

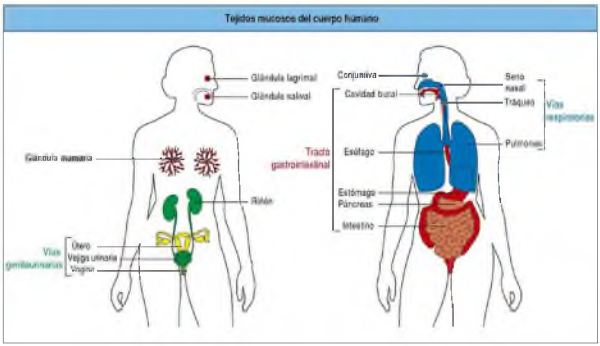


Figura 10-1 Distribución de los tejidos mucosos. Este diagrama de una mujer muestra los tejidos mucosos. Las glándulas mamarias sólo son tejido mucoso después del embarazo, cuando están en lactación. Rojo, vías gastrointestinales; azul, vías respiratorias; verde, vías urinarias; amarillo, vías genitales; naranja, glándulas secretoras.

El área combinada de las superficies mucosas es mucho mayor que el área de la piel: el área superficial del intestino delgado por sí solo es 200 veces mayor que la propia de la piel. Como un reflejo de esta diferencia, tres cuartas partes de los linfocitos y los plasmocitos del cuerpo se encuentran en tejidos linfáticos secundarios que sirven a superficies mucosas, y una proporción similar de todos los anticuerpos producidos por el cuerpo es IgA dimérica secretoria, también llamada **IgA secretoria** o **SIgA** (capítulo 9). Una característica distintiva de la mucosa intestinal es su contacto continuo con grandes poblaciones de microorganismos **comensales** que habitan en la luz intestinal y constituyen la microbiota intestinal. Otros contenidos importantes del intestino son las proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos derivados de los animales y las plantas que constituyen nuestra dieta. En esta situación, el principal desafío es emitir inmunorrespuestas que eliminen microorganismos patógenos y restrinjan la proliferación y ubicación de los microorganismos comensales, pero que no interfieran con nuestro alimento y nutrición. Dado que la mayor parte de la investigación sobre la inmunidad de mucosas se ha realizado en el intestino, éste será nuestro principal ejemplo de tejido mucoso, si bien primero examinaremos los constituyentes y propiedades del moco.

10-2 Las mucinas son glucoproteínas gigantescas que confieren al moco las propiedades que protegen las superficies epiteliales

En cada tejido mucoso, una capa de células epiteliales unidas por uniones estrechas separa el ambiente externo del interior del cuerpo. La capa epitelial constituye una barrera formidable que evita que los microorganismos comensales y patógenos puedan acceder a los tejidos internos. A esta defensa se suma el moco, que evita que los microorganismos y otros materiales ambientales, como el humo y las partículas de ambientales, obtengan acceso al epitelio. La base molecular de la viscosidad y las propiedades protectoras del moco es una familia de glucoproteínas llamadas **mucinas** que son secretadas por el epitelio. Estas proteínas son enormes, sus cadenas polipeptídicas alcanzan longitudes de más de 10 000 aminoácidos, pero están integradas por motivos simples de secuencia repetidos muchas veces. Los motivos son ricos en residuos de serina y treonina que están glucosilados con glucanos cortos de carga negativa. Este carbohidrato constituye más del 70% del peso de la glucoproteína mucina. La extensa glucosilación obliga a los polipéptidos de mucina a formar conformaciones extendidas. Los dominios globulares en los extremos de los polipéptidos contienen residuos de cisteína que constituyen los enlaces disulfuro entre los polipéptidos estirados, formando polímeros y redes moleculares que alcanzan tamaños mayores de 1 millón de daltones 1 (MDa) (figura 10-2). El enlazamiento de estas proteínas gigantescas es lo que hace que el moco sea viscoso, de modo que impida físicamente el movimiento de los microorganismos y las partículas. La glucosilación extensa de las mucinas hace que el moco esté muy hidratado y por tanto sea capaz de proteger las superficies epiteliales al retener agua y prevenir la deshidratación. Un importante constituyente de los glucanos de mucina es el ácido siálico, que confiere a las mucinas una superficie polianiónica. Es mediante ésta que pueden unir las moléculas efectoras solubles con carga positiva de la inmunidad innata, como las defensinas y otros péptidos antimicrobianos, y de la inmunidad adaptativa, notablemente IgA secretoria. Las bacterias que dirigen su camino a través del moco pueden por tanto quedar atrapadas por IgA y ser destruidas por las defensinas. Los epitelios mucosos son tejidos dinámicos en que la capa celular epitelial se recambia cada día más o menos, y el moco con su

contenido de microorganismos continuamente se está expulsando del cuerpo.

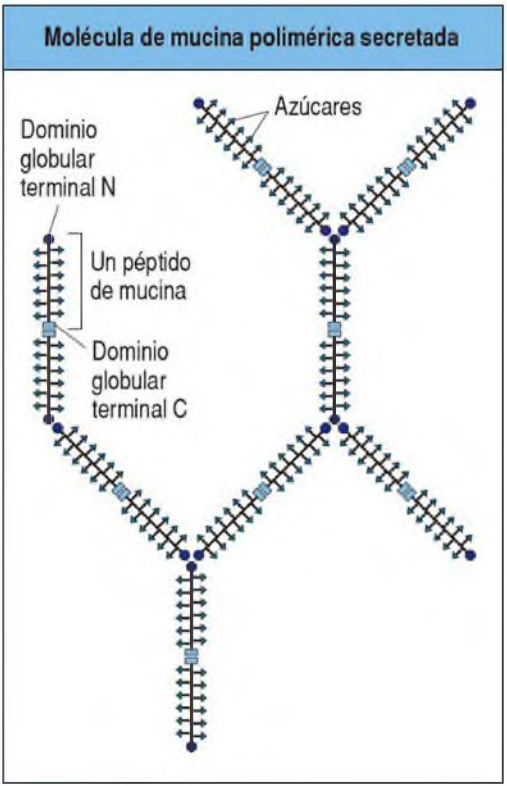


Figura 10-2 La estructura de las mucinas confieren al moco sus propiedades protectoras

características. Las mucinas secretadas por las células caliciformes son polipéptidos largos densamente dispuestos con carbohidratos cortos unidos a residuos de serina y treonina. A través de los residuos de cisteína en los dominios globulares en los extremos N y C, los polipéptidos de mucina presentan enlaces cruzados en las redes poliméricas gigantes extendidas que forman el moco. Esta estructura inusual otorga su viscosidad al moco, que lubrica las superficies mucosas y evita que se acerquen los microorganismos comensales y patógenos. Los residuos de cisteína libres de los polipéptidos de mucina se usan para formar enlaces covalentes con las moléculas de la IgA secretada y las defensinas. Las primeras se usan para atrapar a los microorganismos que se acercan a la superficie mucosa; las segundas se usan para eliminarlos.

Las propiedades viscosas y elásticas del moco varían con el tejido mucoso y su estado de salud o enfermedad. Esto se consigue al variar los polipéptidos de mucina que se incorporan al moco y el grado de su enlace cruzado. En el genoma humano, siete genes codifican los polipéptidos de mucina secretados y se expresan en diferentes tejidos mucosos; 13 genes adicionales codifican moléculas de mucina que son glucoproteínas de membrana (figura 10-3). Se expresan en la superficie de las células epiteliales y no tienen enlaces cruzados como las mucinas secretadas. Aunque no están tan bien caracterizadas como estas mucinas, se cree que estas mucinas de membrana forman un ambiente similar al moco en la superficie de la célula epitelial que tiene propiedades protectoras. Debido a que son mucho más grandes que otros componentes de la membrana plasmática, las mucinas de membrana se destacan de la superficie celular, dándoles el potencial de atrapar y eliminar a los microorganismos que se aproximan antes de que puedan interactuar con otros componentes en la superficie.

Polipéptido de mucina	Ubicación del gen (cromosoma)	Modo de acción	Tejidos en donde se expresa
MUC2	11	Secretado	Intestino delgado, colon
MUC5A	11	Secretado	Vías respiratorias, estómago
MUC5B	11	Secretado	Vías respiratorias, glándulas salivales
MUC6	11	Secretado	Estómago, intestino delgado, vesícula
MUC8	12	Secretado	Vías respiratorias
MUC19	12	Secretado	Glándulas salivales, tráquea
MUC7	4	Secretado	Glándulas salivales
MUC9	1	Secretado y unido a la membrana	Trompas de Falopio
MUC1	1	Unido a la membrana	Mamas, páncreas
MUC16	19	Unido a la membrana	Epitelio ovárico
MUC20	3	Unido a la membrana	Placenta, colon, pulmones, próstata
MUC4	3	Unido a la membrana	Vías respiratorias, colon
MUC3A	7	Unido a la membrana	Intestino delgado, vesícula, colon
MUC3B	7	Unido a la membrana	Intestino delgado, vesícula, colon
MUC17	7	Unido a la membrana	Estómago, intestino delgado, colon
MUC11	7	Unido a la membrana	Colon, vías respiratorias, aparato reproductor
MUC12	7	Unido a la membrana	Colon, páncreas, próstata, útero
MUC13	3	Unido a la membrana	Tráquea, intestino delgado, colon
MUC15	11	Unido a la membrana	Vías respiratorias, intestino delgado, próstata, colon
MUC18	4	Unido a la membrana	Pulmones, mamas

Figura 10-3 Los tejidos mucosos difieren en las mucinas que producen. En el genoma humano se encuentran genes que codifican 20 péptidos de mucina. Seis de estos codifican mucinas secretadas, 12 codifican mucinas unidas a membrana y 1 codifica tanto mucinas secretadas como unidas a membrana. Aquí se muestran los tejidos mucosos en que se expresan las mucinas y la ubicación cromosómica de sus genes.

10-3 Los microorganismos comensales ayudan al intestino a digerir los alimentos y mantener la salud

Las vías gastrointestinales se extienden desde la boca hasta el ano y tienen una longitud aproximada de 9 metros en el humano adulto (figura 10-4). Su objetivo fisiológico es tomar los alimentos y procesarlos en nutrientes que son absorbidos por el cuerpo y en desechos que se eliminan. La alimentación implica proporcionar nutrición; de ahí el nombre alternativo de canal alimentario para las vías gastrointestinales. Los segmentos de las vías gastrointestinales sirven a diferentes funciones especializadas y están poblados a diferentes grados por bacterias comensales. En la boca, los alimentos se fragmentan físicamente con la masticación en un ambiente poblado por más de 750 especies de bacterias. En el estómago, se utilizan el ácido y las enzimas para la degradación química de los alimentos masticados en un ambiente que es relativamente poco amigable para los microbios. Aquí, la principal función del moco es proteger y amortiguar al epitelio de los efectos corrosivos del ácido clorhídrico secretado por el estómago. La degradación enzimática continúa el proceso digestivo en el intestino delgado (el duodeno, yeyuno e íleo), que es el principal sitio para la absorción de nutrientes. En el intestino grueso (colon) se almacena el desecho, se compacta y se elimina de forma periódica. El ciego es una estructura similar a una bolsa que conecta el intestino delgado y el grueso.

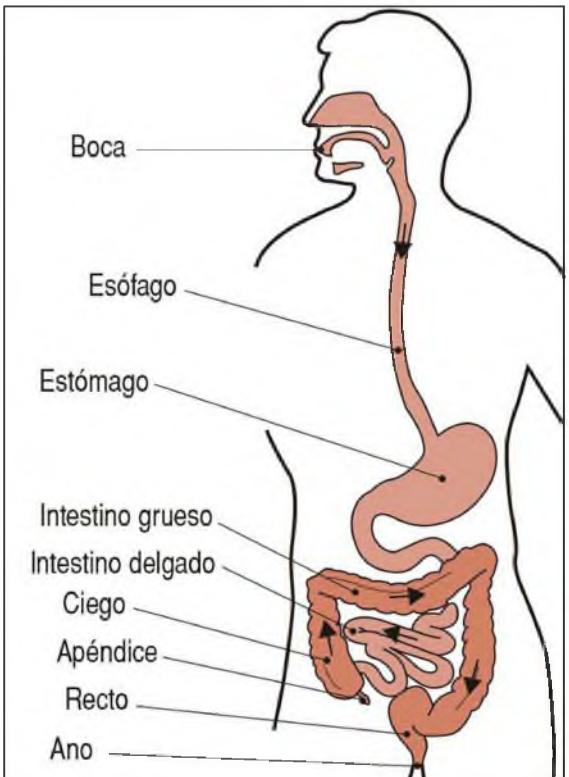


Figura 10-4 Tubo digestivo humano.

A medida que los alimentos viajan por las vías gastrointestinales y se degradan cada vez más, pasan por ambientes con números cada vez

mayores de bacterias residentes. Comenzando en el estómago a 1000 bacterias por mililitro de contenido intestinal, las cifras aumentan a 10^5 a 10^8 por mililitro en el intestino delgado y alcanzan 10^{12} por mililitro en el colon. La digestión es un proceso altamente dinámico en el que el flujo del estómago al ano es impulsado por la peristalsis de los intestinos. El crecimiento de las poblaciones de microorganismos comensales residentes es igualmente dinámico y para contener esta población a un tamaño manejable, un vasto número de comensales se eliminan del cuerpo humano cada día.

Los microorganismos comensales han coevolucionado con sus hospedadores humanos en una relación simbiótica, que beneficia al hospedador de varias formas (figura 10-5). Las bacterias proporcionan los constituyentes metabólicos que son esenciales para la salud humana, pero que no pueden elaborarse en las células humanas. Un ejemplo son los precursores de menaquinona usados para elaborar vitamina K, un cofactor en la síntesis de factores de coagulación sanguínea. Las bacterias también aumentan la eficacia con la que los humanos digieren ciertos alimentos, al proporcionar enzimas que convierten las fibras vegetales, que son indigeribles por las enzimas humanas, en metabolitos ricos en energía. Otras enzimas microbianas convierten a las sustancias tóxicas presentes en los alimentos o secretadas por los patógenos en derivados inocuos. La presencia de grandes poblaciones sanas de microorganismos comensales también previene el surgimiento y proliferación de variantes patógenas al privarlas de alimento y espacio. De hecho, el desarrollo normal de los tejidos linfoides intestinales depende de la presencia de una microbiota intestinal saludable, lo que constituye evidencia poderosa para la coevolución simbiótica de especies comensales y el sistema inmunitario humano.

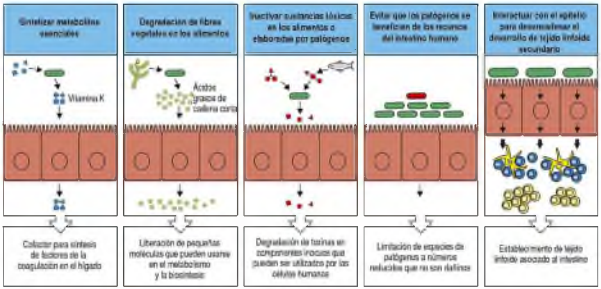


Figura 10-5 Cinco formas en que la microbiota comensal del intestino beneficia a sus hospedadores humanos.

La mayoría de las infecciones bacterianas de los tejidos intestinales se deben a comensales, aunque participan relativamente pocos grupos bacterianos. Muchos patógenos potenciales pertenecen al filo de gramnegativos anaerobios facultativos Proteobacteria, que incluyen *Salmonella*, *Shigella*, *Helicobacter* y *Escherichia*. Las variantes patógenas de estas bacterias habitualmente inocuas surgen a medida que se desarrollan nuevas variantes genéticas que dan como resultado propiedades conocidas como factores de virulencia que les permiten dejar la luz intestinal, superar el epitelio del intestino e invadir la lámina propria subyacente.

Una infección viral del recubrimiento epitelial del intestino delgado, frecuente en la infancia, es causada por un rotavirus, un virus RNA bicatenario. La infección causa diarrea aguda, durante la cual un gran número de partículas virales infecciosas y estables se eliminan en las heces. A nivel mundial, 500 000 niños fallecen cada año por infección por rotavirus. Además de las bacterias y virus, un espectro de enfermedades parasitarias se debe a helmintos, así como a protozoarios y otros microorganismos que habitan en las vías gastrointestinales.

10-4 Las vías gastrointestinales están recubiertas con tejidos linfoides secundarios distintivos

Para una defensa expedita contra la infección, en todo el intestino y otros tejidos mucosos hay dispersos tejidos linfáticos secundarios y células del sistema inmunitario. Los **tejidos linfáticos asociados a intestino (GALT)** comprenden dos compartimientos funcionalmente distintivos. El tejido linfoide directamente por debajo del epitelio mucoso se conoce como **compartimiento inductivo,** porque aquí es donde las interacciones entre el antígeno, las células dendríticas y los linfocitos inducen las repuestas inmunitarias adaptativas. El tejido conjuntivo subyacente, denominado **lámina propria,** comprende al **compartimiento efector,** porque en este lugar residen las células efectoras, que incluyen a los plasmocitos, linfocitos T efectores, macrófagos, mastocitos y eosinófilos. Aunque técnicamente no son parte del tejido linfático asociado al intestino, los **ganglios linfáticos mesentéricos,** los ganglios linfáticos más grandes en el cuerpo, tienen como función la defensa del intestino. Forman una cadena dentro del mesenterio, la membrana de tejido conjuntivo que mantiene al intestino en su lugar. Aunque los tejidos linfáticos asociados al intestino tienen diversos tamaños y formas, la microanatomía y la organización de sus compartimientos inductivos en las zonas de los linfocitos B y linfocitos T son generalmente similares a los de otros tejidos linfoides secundarios. Los tejidos linfoides secundarios dentro de la mucosa intestinal analizan y vigilan de forma continua los contenidos de la luz intestinal, permitiendo que las respuestas de la inmunidad adaptativa se establezcan con rapidez frente a la microbiota intestinal y se implementan a nivel local antes de que cualquier posible patógeno pueda invadir el tejido del intestino. En contraste, un ganglio linfático mesentérico puede responder a la infección sólo después de que el patógeno ha invadido el tejido intestinal y es llevado después al ganglio en la linfa drenante. Este mecanismo posterior es probablemente el utilizado para responder a las infecciones en el resto del cuerpo, donde las respuestas inmunitarias adaptativas se toman en los órganos linfáticos secundarios que suelen estar distantes del sitio de la infección.

En la parte posterior de la boca y protegiendo la entrada al intestino y las vías respiratorias se encuentran las **amígdalas palatinas, faríngeas** y **linguales**. Estos grandes agregados de tejido linfático secundario están cubiertos por una capa de epitelio escamoso y forman un anillo, el llamado

anillo de Waldeyer (figura 10-6). En la infancia temprana, cuando se tienen los primeros contactos con patógenos y la boca constituye una vía de ingreso para toda suerte de material extraño no alimenticio, las amígdalas pueden inflamarse debido a una infección recurrente. En un pasado no muy distante, esta situación se trataba sistemáticamente con la extirpación quirúrgica de los órganos linfáticos, un procedimiento que causa pérdida de capacidad inmunitaria, lo que se refleja en la respuesta de IgA secretoria más deficiente de estos niños, incluyendo al autor de este libro, a la vacuna oral contra la poliomielitis.

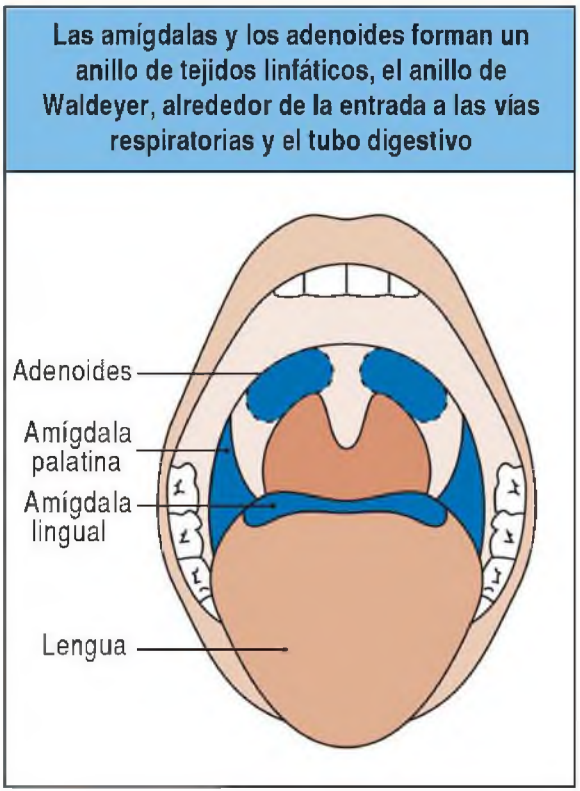


Figura 10-6 Un anillo de órganos linfáticos protege la entrada a las vías respiratorias y el tubo digestivo. Los tejidos linfáticos se muestran en azul. Las amígdalas faríngeas están a ambos lados de la base de la nariz, y las amígdalas palatinas se encuentran a ambos lados del paladar, en la parte posterior de la cavidad bucal. Las amígdalas linguales se localizan en la base de la lengua.

El intestino delgado es el principal sitio de absorción de nutrientes y su superficie tiene pliegues profundos que forman protrusiones similares a dedos llamadas **vellosidades,** que aumentan en gran medida el área de superficie disponible para la absorción. Es la parte del intestino que cuenta con mayor tejido linfático. Las placas de Peyer son órganos linfáticos secundarios característicos del intestino delgado; están integradas a la pared intestinal y tienen un aspecto distintivo, pues constituyen agregados de linfocitos en forma de domo que abultan hacia la luz intestinal (figura 10-7). Las placas varían en tamaño y contienen entre 5 y 200 folículos de linfocitos B con centros germinativos dispersos entre zonas de linfocitos T asociadas que también incluyen células dendríticas. El intestino delgado también contiene **folículos linfoides aislados,** cada uno compuesto de un solo folículo y consistente sobre todo de linfocitos B. Los folículos linfoides aislados, pero no las placas de Peyer, también son una característica del intestino grueso. Un órgano linfoide secundario distintivo en el intestino grueso es el apéndice (véase la figura 10-2). Consiste de un conducto con un extremo ciego de unos 10 cm de longitud y 0.5 cm de diámetro que está unido al ciego. Está repleto de folículos linfoides y cuando se infecta se produce entonces una apendicitis. El único tratamiento para la apendicitis es la extirpación quirúrgica del apéndice para evitar que estalle y provoque peritonitis –una infección del peritoneo, la membrana que recubre la cavidad abdominal- que es peligrosa y pone en riesgo la vida.

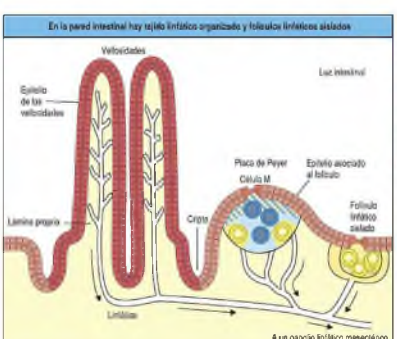


Figura 10-7 Tejidos linfáticos asociados a intestino y linfocitos. El diagrama muestra la estructura de la mucosa del intestino delgado. Consta de prolongaciones digitiformes (vellosidades) cubiertas por una capa de células epiteliales delgadas (en rojo) que se especializan en la captación y ulterior degradación del alimento ya parcialmente degradado que proviene del estómago. La capa de tejido bajo el epitelio es la lámina propria, en amarillo pálido en ésta y otras figuras del capítulo. Los conductos linfáticos que surgen en la lámina propria desembocan en los ganglios linfáticos mesentéricos, que no se muestran en este diagrama (las flechas indican el sentido del flujo de la linfa). Las placas de Peyer son órganos linfáticos secundarios que subyacen en el epitelio intestinal y constan de un área de linfocitos T (en azul), folículos de linfocitos B (en amarillo) y un área del "domo" (en franjas azules y amarillas) inmediatamente por debajo del epitelio que está poblado de linfocitos B, linfocitos T y células dendríticas. El antígeno entra en una placa de Peyer desde el intestino a través de las células M. Las placas de Peyer no tienen conductos linfáticos aferentes, pero son una fuente de conductos linfáticos eferentes que conectan con los linfáticos que llevan linfa al ganglio linfático mesentérico. En la pared intestinal también hay folículos linfáticos aislados que constan principalmente de linfocitos B. La micrografía óptica muestra un corte de epitelio intestinal con vellosidades y una placa de Peyer. Se indican el área de linfocitos T y un centro germinal (GC).

Durante los primeros años de vida, el cuerpo humano y su sistema inmunitario crecen y maduran en el contexto de la microbiota del cuerpo y los patógenos frecuentes en el ambiente. Al igual que muchas otras partes del cuerpo, si el sistema inmunitario no se utiliza de forma regular, se altera. Esto se ejemplifica bien en ratones de laboratorio que nacen y crecen en condiciones "libres de gérmenes" (gnotobióticas). En comparación con los ratones control que tienen una microbiota intestinal normal, los ratones gnotobióticos tienen sistemas inmunitarios subdesarrollados –con menos tejidos linfoides secundarios, menores concentraciones de inmunoglobulina sérica y una capacidad habitualmente disminuida para establecer respuestas inmunitarias (figura 10-8).

Cambios anatómicos
Aumento de tamaño del ciego
Intestino delgado más largo
Ganglios linfáticos mesentéricos subdesarrollados
Placas de Peyer subdesarrolladas
Menos folículos linfoides aislados
Bazo más pequeño
Efectos inmunológicos
Reducción en la inmunoglobulina sérica e IgA secretora
Reducción en las cifras de linfocitos T sistémicos y su activación
Reducción de la citotoxicidad de linfocitos CD8
Alteración del direccionamiento de los linfocitos a los sitios inflamatorios
Cifras reducidas de linfocitos en tejidos mucosos
Respuestas alteradas de linfocitos CD4 T_H17
Menor capacidad de los neutrófilos para eliminar bacterias

Figura 10-8 En ausencia de microbiota, el sistema inmunitario presenta un desarrollo anormal. Aquí se enlistan las diferencias que distinguen a los ratones nacidos y criados bajo condiciones estériles de aquellos criados bajo condiciones no estériles. Los primeros no tienen microbiota, los segundos tienen una microbiota intestinal normal.

10-5 La inflamación de los tejidos mucosos se relaciona con la causa y no con la cura de la enfermedad

La respuesta inmunitaria sistemática a la infección en tejidos no mucosos implica la activación de los macrófagos tisulares, que al secretar citocinas inflamatorias crea un estado de inflamación en el tejido infectado. Los neutrófilos, las células NK y otras células efectoras de la inmunidad innata son reclutadas de la sangre al tejido infectado y las células dendríticas migran fuera del tejido infectado al tejido linfoide secundario drenante para iniciar la inmunidad adaptativa. De la respuesta de inmunidad adaptativa surgen los linfocitos T efectores y los anticuerpos específicos de patógeno que viajan al tejido infectado, donde actúan en conjunto con la inmunidad innata para eliminar al patógeno y combatir la infección. Después, en la fase de recuperación, la inflamación y la inmunidad se suprimen, se repara el tejido dañado y tanto los patógenos como las células efectoras del sistema inmunitario se excluyen del tejido ahora sano. De hecho, los breves episodios violentos de inflamación intensa y localizada son el precio pagado por aplastar las infecciones esporádicas de tejidos no mucosos (figura 10-9, recuadros superiores).

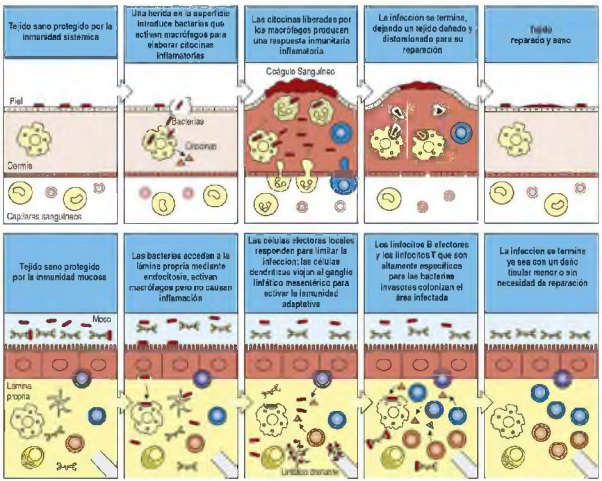


Figura 10-9 Los sistemas inmunitarios sistémico y mucoso usan diferentes estrategias para enfrentar a las infecciones. Aquí se comparan las respuestas inmunitarias presentadas a las bacterias infecciosas por parte del sistema inmunitario sistémico (recuadros superiores) y el sistema inmunitario mucoso (recuadros inferiores). Dado que el sistema inmunitario sistémico no puede anticipar una infección, es necesario que los macrófagos sean activados por las bacterias invasoras y después secreten citocinas que reclutan células efectoras al tejido infectado. Esto crea un estado de inflamación en el que se eliminan las bacterias, aunque a costa de la integridad estructural del tejido. La infección va seguida por un extenso periodo de reparación y recuperación del tejido dañado (recuadros superiores). En contraste, el sistema inmunitario mucoso anticipa las infecciones potenciales al presentar constantemente respuestas de inmunidad adaptativa contra la microbiota intestinal, que lleva IgA secretora a la luz intestinal y la lámina propria, y las células efectoras en la lámina propria y el epitelio. Cuando las bacterias invaden el tejido intestinal, las moléculas efectoras y las células están preparadas y esperando para contener la infección. En ausencia de inflamación, se presenta una respuesta inmunitaria adaptativa adicional a los microorganismos invasores en los linfoides mesentéricos drenantes que aumenta la del tejido linfoide local. Poco daño afecta a ese tejido y la reparación ocurre como parte del proceso normal por el que las células epiteliales intestinales se recambian con frecuencia y se remplazan (recuadros inferiores).

En contraste con los tejidos no mucosos, que interactúan sólo en ocasiones con el mundo microbiano, los tejidos mucosos tienen un contacto estrecho y continuo con numerosos y diversos microorganismos comensales, todos

los cuales son una fuente potencial de patógenos. Para el intestino, cualquier alteración significativa en la capa epitelial puede llevar a la entrada masiva de bacterias y a una infección del tipo de la que ocurre en la peritonitis (véase la Sección 10-4). Para evitarlo, el sistema inmunitario de la mucosa adopta dos estrategias complementarias. Primero, en lugar de ser reactiva como la inmunidad sistémica, la respuesta inmunitaria mucosa es proactiva y establece de forma constante respuestas inmunitarias adaptativas contra los microorganismos que pueblan los intestinos. El resultado es que el tejido intestinal sano está poblado con linfocitos T y linfocitos B efectores que montan guardia y están preparados para responder a cualquier invasor de la luz intestinal (figura 10-9, recuadros inferiores). La ventaja de una estrategia proactiva es que las infecciones pueden detenerse antes y con mayor vigor de lo que es posible en los tejidos no mucosos.

La segunda estrategia del sistema inmunitario mucoso consiste en no afectar la activación de la inflamación, ya que las armas moleculares y celulares de la respuesta inflamatoria inevitablemente causan daño a los tejidos donde ejercen su acción, que para los tejidos mucosos, y en especial el intestino, es más probable que exacerbe a que elimine la infección. La inflamación del intestino es la causa de diversas enfermedades crónicas en humanos.

De las varias estrategias usadas para prevenir la inflamación en los tejidos de la mucosa, una es el uso de linfocitos T reguladores (CD4 T_{reg}) para desactivar los linfocitos T inflamatorios. IL-10 es una citocina secretada por T_{reg} que suprime la inflamación al desactivar la síntesis de las citocinas inflamatorias. Algunos pacientes inmunodeficientes que carecen de un receptor funcional para IL-10 sufren una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa intestinal semejante a la enfermedad de Crohn más prevalente, y está mediada por subseries T_H1 y T_H17 de linfocitos T CD4.

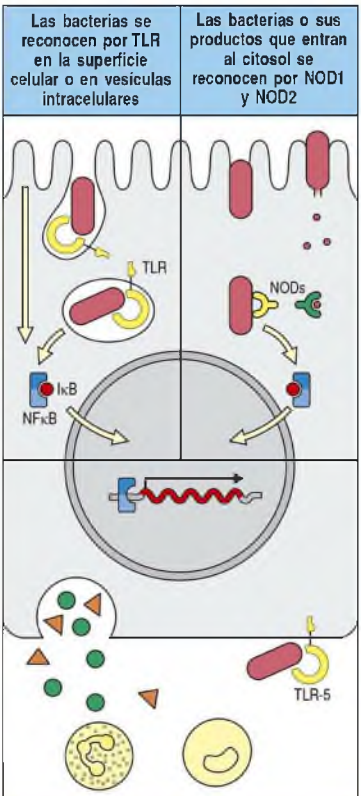
Otro trastorno inflamatorio, la **enfermedad celiaca,** se debe a una respuesta inmunitaria en el tejido linfoide intestinal que daña el epitelio intestinal y reduce la capacidad de absorber nutrientes de los alimentos. Este trastorno puede detener el crecimiento y el desarrollo de los niños y en adultos causa síntomas desagradables que incluyen diarrea y dolor de estómago, así como una mala salud general. La enfermedad celiaca es causada por una respuesta inmunitaria adaptativa a las proteínas del gluten, un importante componente de los granos como el trigo, centeno y cebada,

que son alimentos básicos para algunas poblaciones humanas. Al demostrar esta relación de causa-efecto, los síntomas de la enfermedad celiaca desaparecen cuando los pacientes adoptan una dieta estricta libre de gluten, pero se reanudan sin demora si los pacientes vuelven a consumir gluten. En el tejido intestinal sano se hace un compromiso entre las demandas competitivas de la nutrición y la defensa. En los pacientes celiacos se rompe la tregua cuando un alimento básico se percibe como un patógeno peligroso, lo que "infecta" al intestino en cada comida completa.

Las respuestas cualitativamente diferentes de los sistemas inmunitarios mucosos y sistémicos a los microorganismos se correlacionan con su origen de desarrollo. Durante el desarrollo fetal, los ganglios linfáticos mesentéricos y las placas de Peyer se diferencian de forma independiente a el bazo y los ganglios linfáticos que proporcionan la inmunidad sistémica. El desarrollo distintivo de los tejidos linfoides secundarios de la inmunidad sistémica y mucosa ocurre bajo la guía de diferentes series de quimiocinas y receptores para citocinas en la familia del factor de necrosis tumoral (TNF). Las diferencias entre los tejidos linfoides asociados con el intestino y los órganos linfoides sistémicos están, por lo tanto, establecidos desde el inicio de la vida.

10-6 Las células del epitelio intestinal contribuyen a la defensa innata del intestino

Las células del epitelio intestinal son muy activas en la captación de nutrimentos y otros materiales de la luz del intestino. También tienen receptores tipo Toll en sus superficies apicales y basolaterales, por ejemplo TLR5, que reconoce a flagelina, la proteína a partir de la cual se construyen los flagelos. Los receptores tipo Toll en la superficie apical permiten que las células detecten las bacterias que superan las defensas del moco y llegan al epitelio; aquellos en la superficie basolateral detectan las bacterias invasoras que penetran en el epitelio. El citoplasma de las células epiteliales contiene receptores NOD1 y NO2, que detectan componentes de las paredes celulares bacterianas (véase la Sección 3.5). Las señales generadas de los receptores NOD y tipo Toll conducen a la activación de NFκB y a la formación del inflamosoma por los receptores tipo NOD P3 (NLRP3). Estos eventos llevan a la producción y secreción de péptidos antimicrobianos, quimiocinas y citocinas como IL-1 e IL-6 por las células epiteliales (figura 10-10). Las defensinas eliminan a las bacterias, en tanto que las quimiocinas atraen neutrófilos (mediante la quimiocina CXCL8), monocitos (mediante CCL3), eosinófilos (mediante CCL4), linfocitos T (mediante CCL5) y las células dendríticas inmaduras (mediante CCL20) de la sangre.



TLRs, NOD1 y NOD2 activan NFκB, induciendo a las células epiteliales a expresar citocinas inflamatorias, quimiocinas y otros mediadores. Estos reclutan y activan neutrófilos y monocitos.

Figura 10-10 Las células epiteliales contribuyen a la defensa del tejido mucoso. Además de proporcionar una barrera entre el tejido intestinal y el contenido de la luz intestinal, las células epiteliales también son las primeras respondedoras a los microorganismos invasores. Los receptores de células epiteliales detectan al invasor e inician la respuesta inmunitaria innata al secretar citocinas y quimiocinas que reclutan neutrófilos y monocitos de la sangre.

De esta forma, las células epiteliales responden a la infección incipiente con una respuesta inflamatoria rápida y localizada que suele ser suficiente para eliminar la infección sin causar un daño duradero. De no ser así, entonces se inicia una respuesta inmunitaria adaptativa en el ganglio linfático mesentérico drenante. Debido a que las células epiteliales intestinales se recambian cada dos días, sus respuestas inflamatorias están estrechamente controladas y sólo persistirán en presencia de una infección.

10-7 Los macrófagos intestinales eliminan los patógenos sin crear un estado de inflamación

En los tejidos linfoides asociados al intestino, la lámina propria está poblada por macrófagos intestinales que representan la primera línea de defensa contra la invasión microbiana. Aunque los macrófagos intestinales están preparados para la fagocitosis y la eliminación de microorganismos y células apoptósicas agonizantes, no pueden realizar otras funciones que caracterizan a los monocitos en la sangre y los macrófagos presentes en tejidos distintos a la mucosa. Estas funciones son aquellas relacionadas con el inicio y mantenimiento de un estado de inflamación (figura 10-11). Los macrófagos intestinales no responden a la infección al secretar citocinas inflamatorias. Tampoco activan el estallido respiratorio en respuesta a las citocinas inflamatorias elaboradas por otras células. Aunque los macrófagos intestinales expresan moléculas MHC clase II, carecen de coestimuladores B7 y también de la capacidad para elaborar las citocinas necesarias para activar y expandir los linfocitos T vírgenes: IL-1, IL-10, IL-12, IL-21, IL-22 e IL-23. En breve, el macrófago intestinal no es una célula presentadora de antígeno profesional y no puede iniciar respuestas de inmunidad adaptativa. Los macrófagos intestinales no son instigadores de inflamación como sus contrapartes en tejido no mucoso, pero pueden realizar de forma cabal su función para reconocer microorganismos y eliminarlos en un ambiente libre de inflamación. Debido a estas cualidades, algunos inmunólogos describen a los macrófagos intestinales como macrófagos “de inflamación-anérgicos”.

Función	Monocito sanguíneo	Macrófago intestinal
Fagocitosis	+	+
Exterminio	+	+
Quimiotaxis	+	–
Estallido respiratorio	+	–
Presentación de antígeno	+	?
Producción de citocina	+	–
Coestimulación	+	–
Fenotipo		
CD4	+	Bajo
CD11a, b, c	+	–
CD14	+	–
CD16, 32, 64	+ (Subserie)	–
CD18/integrin β_2	+	–
CD40	+	–
CD69	– (Transitorio)	–
CD86/B7.2	+	–
CD88/C5aR	+	Bajo
CD89/FcαR	+	–
CD123/IL-3Rα	+	–
CD354/TREM-1	+	–

Figura 10-11 Los monocitos de la sangre reducen su capacidad inflamatoria cuando se desarrollan en macrófagos intestinales. Aquí se enlistan las funciones y moléculas de superficie celular que distinguen a los macrófagos intestinales de los monocitos de la sangre que les dan origen. TREM-1 es el receptor desencadenante expresado en las células mieloides 1. C5aR es el receptor para la anafilotoxina C5a.

Los macrófagos intestinales sólo viven unos cuantos meses, por lo que su población se restablece de forma constante mediante la convocación de monocitos de la sangre. Éstos entonces se diferencian en macrófagos intestinales en la lámina propria. Cuando los monocitos llegan al intestino, tienen todas las propiedades inflamatorias relacionadas con los macrófagos ubicados en tejidos no mucosos. Bajo la influencia del factor de crecimiento transformador (TGF-β) y otras citocinas elaboradas por el epitelio intestinal, las células del estroma y los mastocitos, los monocitos se diferencian en macrófagos intestinales al perder su potencial inflamatorio.

Una forma en que la respuesta inflamatoria de los macrófagos intestinales se atenúa es al reducir la expresión de una subserie de receptores de superficie celular y moléculas de adhesión que son usadas por los macrófagos en la inmunidad sistémica para generar inflamación. Estos incluyen receptores Fc para IgA (CD89) e IgG (CD16, CD32 y CD64), el receptor bacteriano LPS (CD14), los receptores del complemento CR3 y CR4, los receptores IL-2 e IL-3 y LFA-1. Otro método para prevenir las respuestas inflamatorias es la modificación de las señales enviadas por los receptores de superficie celular de los macrófagos intestinales, por ejemplo TLR1 y TLR3-TLR9. Esto se logra de varias maneras que llegan todas al mismo punto final, la incapacidad para activar NFκB, el regulador maestro de la respuesta inflamatoria (véase la sección 3-3). Como resultado del desarmado selectivo de la respuesta inflamatoria de los monocitos cuando se convierten en macrófagos intestinales, el ambiente homeostático en el intestino sano es uno que es resistente a la inflamación y la alteración del tejido inevitablemente lo causa. Hay una lógica tras esta estrategia, pues el tejido dañado ofrece una oportunidad de invasión a una horda de microbios que viven justo al otro lado del epitelio intestinal.

10-8 Las células M constantemente transportan microbios y antígenos desde la luz intestinal hacia los tejidos linfáticos asociados al intestino

Si bien la piel sana es impermeable a los microorganismos, el epitelio intestinal sano vigila activamente el contenido de la luz intestinal. La absorción de nutrientes por el intestino delgado es la función de los enterocitos en el epitelio de las vellosidades. Para auxiliar en esta tarea, la cara luminal de un enterocito (la superficie que mira hacia la luz intestinal) está plegada en numerosas protuberancias llamadas microvellosidades –también conocidas como "borde en cepillo" por su apariencia al microscopio. Repartidas entre los enterocitos se encuentran las células caliciformes, que secretan moco, y en las criptas entre las vellosidades se encuentran las células de Paneth, que secretan defensinas, lisozima y otros factores antimicrobianos. El epitelio velloso está por tanto bien defendido contra la invasión microbiana. En contraste, el **epitelio asociado con folículos** que cubre a los tejidos linfoides en el intestino delgado no está bien defendido. No hay células caliciformes o de Paneth y los enterocitos tienen un fenotipo diferente, caracterizado por una secreción reducida de enzimas digestivas antimicrobianas como la fosfatasa alcalina, y poseen un grueso glucocáliz en el borde en cepillo que protege la superficie celular luminal de los microorganismos y las partículas. Estas propiedades conservan intactos a los microorganismos que se aproximan y los canalizan hacia células especializadas de manera única en el epitelio asociado al folículo, conocidas como **células del micropliegue (células M)**. Su nombre proviene de los pliegues ampliamente separados de la superficie luminal de las células M, que carecen del borde en cepillo de un enterocito (figura 10-12). Estratégicamente colocadas sobre las placas de Peyer y los folículos linfoides, las células M representan portales a través de los cuales los microorganismos y sus antígenos se transportan de la luz intestinal al tejido linfoide secundario por su paso a través de las células M en las vesículas de la membrana.

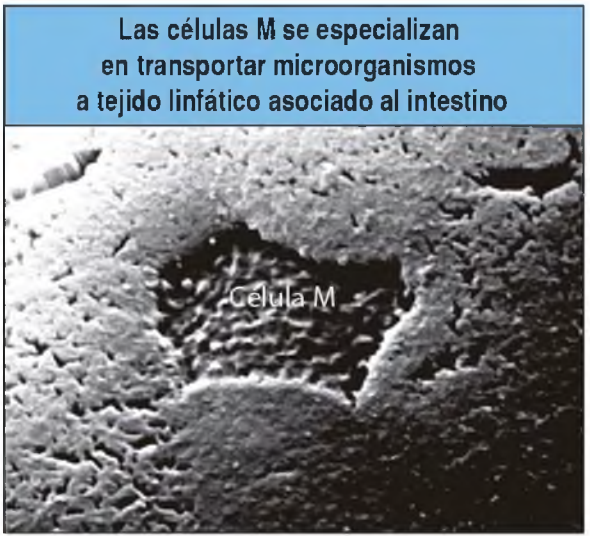
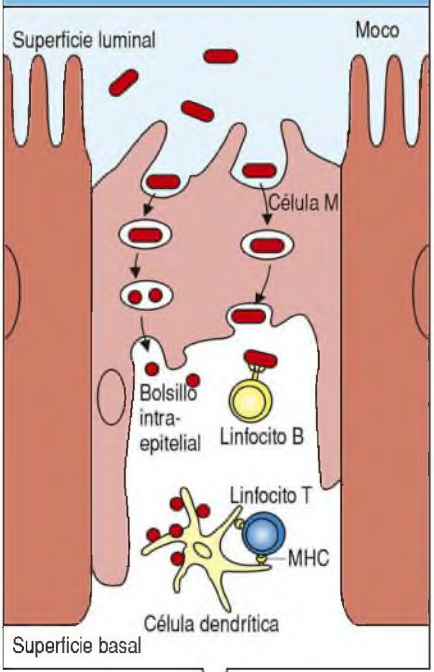


Figura 10-12 Las células con micropliegues tienen ondulaciones características de su membrana. Esta micrografía electrónica de barrido del epitelio intestinal tiene una célula con micropliegues o célula M en el centro. Se observa como un área hundida del epitelio que tiene micropliegues u ondulaciones característicos en la superficie. La célula M captura microorganismos de la luz intestinal y los lleva a las placas de Peyer y los folículos linfáticos subyacentes en el lado basolateral del epitelio. Amplificación X 23,000.

La superficie luminal (apical) de las células M, con sus pliegues característicos, tiene propiedades adhesivas que facilitan la endocitosis de los microorganismos y las partículas. La superficie también transporta diversos receptores de superficie celular y moléculas de adhesión que reconocen antígenos microbianos. Al unirse a los receptores de superficie celular, los microorganismos y sus antígenos se internalizan en las vesículas endocíticas que cruzan las células; para fusionarse con la membrana plasmática en el lado basolateral. Este proceso, llamado

transitosis, opera a través de diferentes mecanismos, que se utilizan según el tamaño y propiedades fisicoquímicas de la carga. La distancia que viajan es corta (1-2 μm) y el trayecto toma tan sólo unos 15 minutos debido a la extensa invaginación de la membrana plasmática basolateral de la célula M para formar el característico **bolsillo intraepitelial.** Este bolsillo proporciona un ambiente local en el tejido linfoide mucoso donde los antígenos transportados y los microorganismos pueden encontrar células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B (figura 10-13). Los eventos subsecuentes en el tejido linfoide secundario son paralelos a los que ocurren en la respuesta inmunitaria sistémica.

Las células M capturan a las bacterias de la luz intestinal y las envían a ellas y a sus antígenos a las células dendríticas y a los linfocitos en las placas de Peyer



Producción de linfocitos T efectores específicos de bacterias y plasmocitos que elaboran anticuerpos secretores específicos de bacterias

Figura 10-13 Captación y transporte de los antígenos por las células M. Las respuestas inmunitarias adaptativas en el intestino se inician y mantienen por las células M, que analizan los contenidos intestinales y llevan este material a los bolsillos intraepiteliales en el lado basolateral de la célula M. Aquí, las células dendríticas y los linfocitos B captan antígeno y estimulan la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T y linfocitos B específicos de antígeno.

10-9 Las células dendríticas intestinales responden de diferente forma a los alimentos, los microorganismos comensales y los patógenos

En las placas de Peyer, las células dendríticas que adquieren antígenos de las células M están presentes en la región del domo subepitelial. Estas células dendríticas expresan CCR6, el receptor para la quimiocina CCL20 producido por las células epiteliales asociadas con el folículo. Al captar y procesar antígenos, estas células dendríticas secretan IL-10, que evita cualquier producción de citocinas inflamatorias por los linfocitos T que activan las células dendríticas.

En términos generales, cuando las proteínas solubles y otras macromoléculas entran al cuerpo a través de la boca y el canal alimentario no estimulan una respuesta de anticuerpos. Así, la situación normal es que no elaboramos anticuerpos contra los numerosos productos de la degradación que los alimentos dejan en el estómago y pasan sin problema por los intestinos. Esto se conoce como **tolerancia oral.** En el intestino saludable, los antígenos potenciales de los alimentos se transportan por las células M y son captados por una subserie de células dendríticas que expresan CD103 en la lámina propria y que viajan a los ganglios linfáticos mesentéricos. Aquí las células dendríticas presentan los antígenos a los linfocitos T específicos de antígenos e impulsan su diferenciación en los linfocitos T regulatorios que expresan FoxP3. Estas células apoyan de forma activa la respuesta inmunitaria a los antígenos de los alimentos. Los antígenos de los alimentos que están presentes a concentraciones elevadas en la superficie de las células dendríticas también pueden inducir a los linfocitos T específicos de antígenos a volverse anérgicos.

Los microorganismos comensales sólo son benéficos para el hospedero humano si viven y se multiplican en la luz intestinal. Cualquier microorganismo comensal que supera la barrera epitelial es un patógeno potencial y así se le trata. Para limitar el tamaño de las poblaciones de microorganismos comensales en la luz intestinal y evitar que infecten los tejidos, se elaboran anticuerpos IgA específicos contra las especies comensales y se secretan de forma constante en la luz intestinal. En el intestino sano, pequeños números de cada especie comensal entran en el tejido linfoide asociado al intestino. Las células dendríticas captan los microbios y presentan sus antígenos peptídicos en las moléculas MHC

clase II a linfocitos T CD4 vírgenes específicos de antígenos. A la activación y diferenciación en linfocitos CD4 coperadores T_{FH}, estos linfocitos T cooperadores forman pares conjugados con linfocitos B específicos de antígenos que también han captado microbios y presentan sus antígenos a las moléculas MHC clase II (véase la figura 9-7, p. 237). Esta unión impulsa a los linfocitos B a diferenciarse en plasmocitos, que primero secretan IgM pentamérica y después cambian el isotipo de cadena pesada para elaborar IgA secretada dimérica. Mediante este mecanismo, el sistema inmunitario es capaz de vigilar la constitución de la microbiota intestinal y asegurar que se elabore IgA específica contra todos sus constituyentes. En episodios de cambio en la microbiota intestinal, como los que ocurren después de un curso de antibióticos, la síntesis de IgA responde de modo que se elaboren anticuerpos contra las nuevas especies colonizantes, pero no contra las especies cuyas poblaciones fueron exterminadas por fármacos.

Aunque el sistema de suministro de las células M permite una cuidadosa vigilancia de la microbiota intestinal, tiene la desventaja de ofrecer agentes patógenos, para los cuales no se ha elaborado IgA, que acceden a los tejidos subyacentes al epitelio intestinal. La rapidez de la transcitosis de las células M significa que las bacterias pueden sobrevivir al viaje y establecer una infección. Por ejemplo, las especies invasivas de *Shigella* explotan a las células M para infectar a la mucosa del colon, lo que provoca un daño tisular diseminado. Los poliovirus, que entran al cuerpo humano por vía oral, se unen a la molécula CD155 en las células M y se envían a las placas de Peyer, donde desarrollan infecciones locales antes de extenderse de forma sistémica.

La presencia de una infección dentro y alrededor del tejido linfoide asociado al intestino lleva a las células dendríticas que transportan al patógeno y sus antígenos a los ganglios linfáticos mesentéricos drenantes, donde se genera una respuesta de inmunidad adaptativa. En presencia de una infección, las células dendríticas en la lámina propria y por fuera de los tejidos linfoides organizados se vuelven más móviles y capturan a los patógenos independientemente de las células M. Se mueven hacia la pared epitelial o envían prolongaciones membranales a través de ella que capturan microbios y antígenos sin alterar la integridad de la barrera epitelial (figura 10-14). Una vez que se ha obtenido una carga de antígenos, las células dendríticas se mueven al área de linfocitos T de un ganglio

linfático mesentérico, para estimular a los linfocitos T específicos de antígeno.

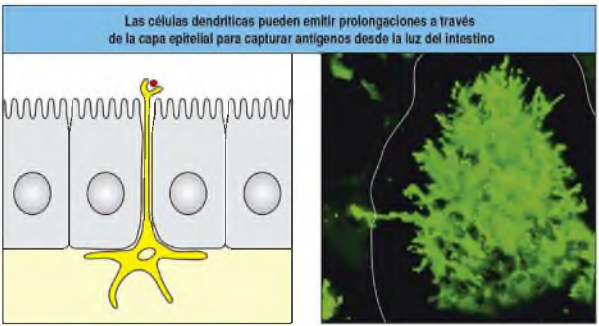


Figura 10-14 Captura de antígenos en el intestino por células dendríticas. Las células dendríticas en la lámina propria pueden muestrear el contenido intestinal extendiendo una prolongación entre enterocitos, sin perturbar la función de barrera del epitelio (recuadro de la izquierda). Tal suceso es captado en la micrografía (recuadro de la derecha), donde la superficie de la mucosa se indica con la línea blanca, y la célula dendrítica (teñida de verde) en la lámina propria emite una sola prolongación a través de la línea blanca y hacia la luz del intestino. Amplificación X 200. Micrografía cortesía de J.H. Niess.

Mediante este muestreo perpetuo de los contenidos de la luz intestinal, los linfocitos T específicos para microorganismos patógenos, microorganismos comensales y antígenos de los alimentos están estimulados para convertirse en linfocitos efectores. Los linfocitos T cooperadores activados ayudan entonces a los linfocitos B para convertirse en plasmocitos, como se describe en el capítulo 9. Estos plasmocitos secretan IgA dimérica específica para patógenos, comensales y antígenos de los alimentos.

10-10 La activación de los linfocitos B y los linfocitos T en un tejido mucoso los compromete a defender a todos los tejidos mucosos

Al completar su desarrollo en los órganos linfoides primarios, los linfocitos B y T vírgenes entran al torrente sanguíneo para recircular entre la sangre, los tejidos linfoides secundarios y la linfa. Antes de encontrar un antígeno específico, estos linfocitos vírgenes pueden entrar a los tejidos linfoides secundarios tanto de los compartimientos sistémicos como los mucosos del sistema inmunitario. Al igual que el bazo y otros ganglios linfáticos, las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos liberan quimiocinas CCL21 y CCL19, que se unen al receptor de quimiocinas expresado por los linfocitos T y B vírgenes. Esto induce a los linfocitos vírgenes a abandonar la sangre en las vénulas endoteliales altas e ingresar al tejido linfoide secundario.

Si no se encuentra un antígeno específico en la placa de Peyer o en el ganglio linfático mesentérico, los linfocitos vírgenes salen por la linfa eferente para seguir en la recirculación. Los linfocitos que encuentran su antígeno específico se retienen en el tejido linfoide. Aquí, las células dendríticas que están presentando antígenos específicos activan a los linfocitos T vírgenes, haciendo que proliferen y se diferencien en linfocitos T efectores. Esta activación requiere ácido retinoico, un derivado de vitamina A que es elaborado por las células dendríticas del tejido mucoso. Las células efectoras incluyen linfocitos CD4 cooperadores T_{FH}, que activan a los linfocitos B vírgenes específicos de antígeno para que se conviertan en linfocitos B efectores.

Después de su activación en una placa de Peyer, los linfocitos B y T efectores salen por la linfa y viajan a través de los ganglios linfáticos mesentéricos hacia el conducto torácico y la sangre (figura 10-15). Las células activadas en un ganglio linfático mesentérico salen en la linfa eferente y de igual modo llegan a la sangre. Durante la diferenciación, estos linfocitos pierden la expresión de CCR7 y la molécula de adhesión celular selectina L y esto evita que entren a los tejidos linfoides secundarios del sistema inmunitario sistémico. Los linfocitos efectores derivados de la mucosa expresan moléculas de adhesión y receptores que les permiten abandonar la sangre en tejidos linfoides asociados a la mucosa (figura 10-16). Estas moléculas incluyen integrina $\alpha_4{:}\beta_7$, que se une

de forma específica con la adresina vascular mucosa **MadCAM-1** en las células endoteliales de los vasos sanguíneos en la pared intestinal, y CCR9, el receptor para quimiocina CCL25 secretado por células en la lámina propria (véase la figura 10-16). Los mecanismos de direccionamiento no son específicos para el tejido mucoso particular en que se activaron los linfocitos efectores, pero permiten que los linfocitos B y T efectores ingresen y funcionen en cualquier tejido mucoso. Por ejemplo, los linfocitos B y T activados en el tejido linfoide y asociado al intestino pueden así entrar y funcionar en el tejido linfoide relacionado con las vías respiratorias y viceversa. El beneficio de este arreglo de unificación es que la experiencia obtenida al derrotar a la infección en un tejido mucoso se utiliza para mejorar las defensas de todos ellos.

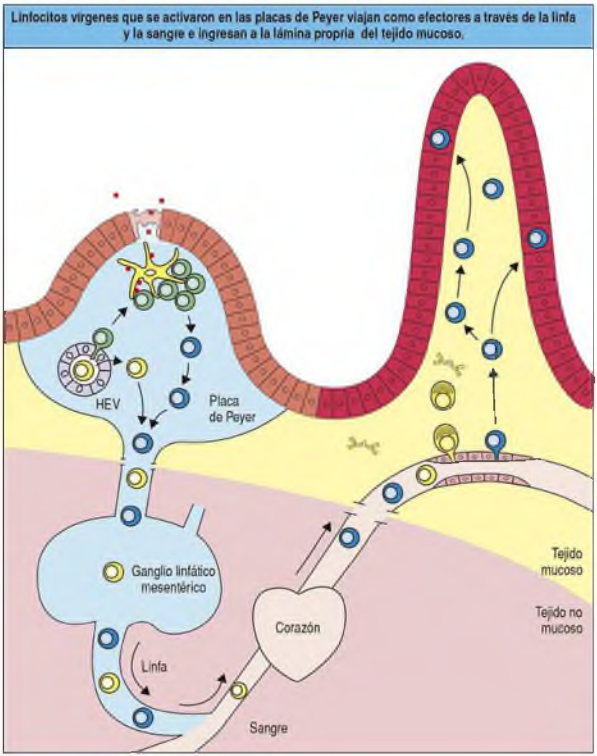


Figura 10-15 Los linfocitos activados en tejidos mucosos retornan a éstos como células efectoras. Los patógenos de la luz intestinal entran en una placa de Peyer a través de una célula M y son captados y procesados por células dendríticas. Los linfocitos T (en verde) y B (en amarillo) vírgenes entran en la placa de Peyer procedentes de la sangre en una vénula con endotelio alto (HEV). Los linfocitos vírgenes son activados por antígenos, tras lo cual se dividen y diferencian en células efectoras (en azul). Las células efectoras salen de la placa de Peyer en la linfa, y después de pasar por ganglios linfáticos mesentéricos llegan a la sangre, en la cual viajan de vuelta al tejido mucoso en que fueron activados por primera vez. Las células efectoras pasan de la sangre a la

lámina propria y el epitelio, donde realizan sus funciones: muerte celular y secreción de citocinas en el caso de linfocitos T efectores, secreción de IgA en el caso de plasmocitos.

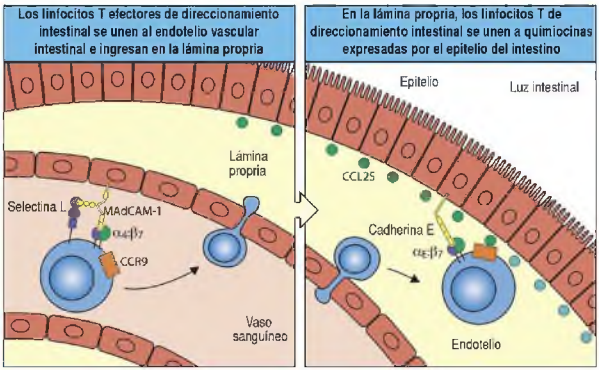


Figura 10-16 El direccionamiento de linfocitos T efectores al intestino es controlado por moléculas de adhesión y quimiocinas. La activación mediada por antígeno de linfocitos T en el tejido linfático mucoso produce células efectoras que dejan su sitio de activación vía los linfáticos y luego regresan en la sangre al tejido mucoso. Este direccionamiento es mediado por integrina α_4:β_7 en la superficie de las células efectoras, la cual se une a MadCAM-1 en los vasos sanguíneos que irrigan tejido mucoso (recuadro de la izquierda). Una vez en la lámina propria, los linfocitos T son guiados por la quimiocina CCL25, que es producida por el epitelio mucoso y se une al receptor de quimiocina CCR9 en la superficie de los linfocitos T efectores. La interacción con el epitelio intestinal es reforzada por la integrina αE:β7 en la superficie de los linfocitos T efectores que se unen a la cadherina E de las células epiteliales.

10-11 Diversos linfocitos efectores vigilan al tejido mucoso sano en ausencia de infección

Para evitar las respuestas inflamatorias agudas del tipo utilizado para activar las respuestas inmunitarias sistémicas, los tejidos mucosos están poblados en todo momento por linfocitos efectores activados por antígeno. Esta situación contrasta fuertemente con otros tejidos, que sólo admiten linfocitos efectores cuando están infectados. Muchos de los linfocitos efectores en los tejidos mucosos fueron estimulados por antígenos de especies comensales, que probablemente representan la mayoría de las infecciones intestinales. Otros linfocitos efectores surgen de las respuestas inmunitarias primarias contra los patógenos, como los virus, que no son habitantes normales del intestino. La mayoría de los linfocitos efectores son linfocitos T, habiendo más linfocitos T en el tejido linfoide asociado al intestino que en el resto del cuerpo. Los linfocitos B efectores son casi todos plasmocitos que secretan ya sea IgM pentamérica o IgA dimérica y se confinan sobre todo a las placas de Peyer. Los linfocitos T son heterogéneos y comprenden tanto linfocitos T γ:δ como linfocitos T α:β, con predominio de linfocitos T CD8 en el epitelio y linfocitos T CD4 en la lámina propria (Figura 10-17). Además de los linfocitos T CD4, la lámina propria también contiene linfocitos T CD8 y plasmocitos –así como células dendríticas y el eosinófilo o mastocito ocasional (véase la figura 10-17). Los neutrófilos son raros en el intestino sano, pero pueblan con rapidez los sitios de inflamación y enfermedad.

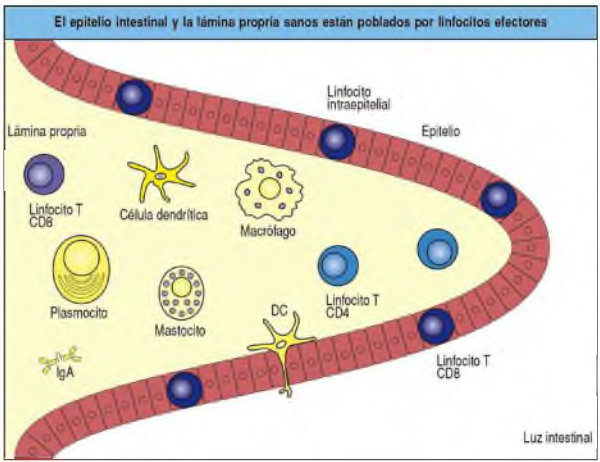


Figura 10-17 La mayoría de las células del sistema inmunitario presentes en tejidos mucosos son células efectoras activadas. Fuera de los tejidos linfáticos, el epitelio intestinal contiene linfocitos T CD8, y la lámina propria está densamente poblada de linfocitos T CD4 y CD8, células plasmáticas, mastocitos, células dendríticas (DC) y macrófagos. Estas células siempre están activadas a causa de la estimulación constante por el contenido intestinal, diverso y cambiante. Los linfocitos T CD8 incluyen tanto linfocitos α:β como γ:δ.

Integrado en la capa epitelial del intestino delgado se encuentra un tipo distintivo de linfocito T CD8 llamado **linfocito intraepitelial.** En promedio, hay cerca de un linfocito intraepitelial por cada 7 a 10 células epiteliales (véase la figura 10-17). Los linfocitos intraepiteliales ya se han activado por antígenos y contienen gránulos intracelulares como aquellos de los linfocitos T CD8 citotóxicos. Los linfocitos intraepiteliales incluyen tanto linfocitos T CD8 α:β como γ:δ. Expresan receptores de linfocitos T con un rango limitado de especificidades antigénicas, lo que indica que fueron activados por un número limitado de antígenos y tienen una combinación distintiva de receptores de quimiocinas y moléculas de adhesión que les permite ocupar una posición única dentro del epitelio intestinal. Al igual que otros linfocitos T de direccionamiento intestinal,

los linfocitos intraepiteliales expresan el receptor de quimiocina CCR9, pero en lugar de una integrina α_4:β_7, expresan la integrina α_E:β_7, que une al linfocito T con la cadherina E en la superficie de las células epiteliales (véase la figura 10-16, recuadro derecho). Esta interacción adhesiva permite a los linfocitos intraepiteliales intercalarse con la capa de células epiteliales intestinales al tiempo que mantienen la función de barrera del epitelio.

10-12 Los linfocitos B activados en los tejidos mucosos dan origen a los plasmocitos que secretan IgM e IgA en las superficies mucosas

Las superficies mucosas de un adulto humano tienen un área combinada cercana a 400 m^2. Para defender estos tejidos se cuenta con un recubrimiento de anticuerpos protectores que consiste de IgM pentamérica e IgA dimérica secretadas y que requiere de una reposición constante. Para mantener este suministro de anticuerpos se cuenta con 60 mil millones (6×10^{10}) de plasmocitos mucosos, que comprenden el 80% de los plasmocitos del cuerpo.

En las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos que defienden el intestino, la activación de los linfocitos B activos por los antígenos y los linfocitos T_{FH} específicos de antígeno da origen a una ola inicial de linfocitos B efectores que abandonan el tejido linfoide en la linfa eferente en camino al torrente sanguíneo. En la sangre, los linfocitos B efectores viajan al tejido linfoide asociado con el intestino, al que ingresan. Esto se logra por medio de interacciones combinadas de integrina $\alpha_4{:}\beta_7$ sobre los linfocitos B con MAdCAM-1 en el endotelio vascular intestinal y la unión de linfocitos B CCR9 a la quimiocina CCL25 que secretan las células epiteliales intestinales. Algunos linfocitos B activados en el tejido linfoide asociado al intestino regresan a sus tejidos de origen, pero la mayoría se instalan en otras áreas del intestino y en diferentes tejidos mucosos. Esta estrategia permite que todos los tejidos mucosos se beneficien del anticuerpo producido en alguno de ellos. Los linfocitos B efectores se instalan en la lámina propria, donde completan su diferenciación en plasmocitos que elaboran IgM pentamérica y la secretan hacia el espacio subepitelial. Aquí la cadena J de la molécula de IgM se une al receptor poli-Ig expresado por las células epiteliales inmaduras, también llamadas células troncales, ubicadas en la base de las criptas intestinales (véase la figura 2-18, p. 42). Mediante transcitosis, el receptor poli-Ig transporta al anticuerpo del lado basal al lado luminal de la célula, donde se libera IgM y se une por el moco. Este mecanismo de transporte para la IgM secretora es el mismo que se utiliza para la IgA secretora (véase la figura 9-18, p. 248).

Sólo algunos de los linfocitos B activados con antígeno se diferencian en plasmocitos que secretan IgM. Los otros permanecen en el área de

linfocitos B del tejido linfoide asociado al intestino, donde pasan por maduración de afinidad y cambio de isotipo. El cambio suele ser al isotipo IgA, la clase dominante de inmunoglobulina en las secreciones mucosas. El cambio a IgA está a cargo de TGF-β y usa los mismos mecanismos genéricos que los descritos en el capítulo 4 para el cambio de isotipo y la hipermutación somática en el bazo y los ganglios linfáticos (véanse las secciones 4-14 y 4-15). Diversos factores solubles promueven el cambio al isotipo IgA. Estos incluyen sintasa de óxido nítrico inducible (**iNOS**), que es producida por las células dendríticas e induce una mayor expresión del receptor TGF-β de los linfocitos B, el derivado de vitamina A ácido retinoico, IL-4, IL-10, factor activador de linfocitos B (BAFF) y un ligando inductor de proliferación (APRIL). Tanto APRIL como BAFF son elaborados por las células dendríticas en el tejido linfoide intestinal y, en combinación con IL-4, tienen una fuerte influencia sobre el cambo de isotipo a IgA.

Bajo la influencia de estos factores, los linfocitos B efectores están programados para elaborar IgA dimérica que tiene una mayor afinidad por antígeno que los anticuerpos IgM elaborados por la primera ola de plasmocitos. Las células con cambio de isotipo constituyen una segunda ola de linfocitos B efectores que, como la primera, viaja a la lámina propria de los tejidos mucosos a lo largo del cuerpo y se diferencia en plasmocitos. Los plasmocitos de la segunda ola elaboran IgA dimérica que se secreta y transporta a lo largo del epitelio mucoso por el receptor poli-Ig. La comparación de las secuencias de IgA secretada por plasmocitos de inmunidad mucosa y sistémica muestra una hipermutación somática más extensa en las regiones variables de la IgA mucosa que en la IgA sistémica.

La IgA dimérica es la inmunoglobulina dominante en las lágrimas, saliva, leche y líquido intestinal. En contraste, IgG predomina en las secreciones de la nariz, vías respiratorias inferiores y tanto en las vías urogenitales masculinas como femeninas. La IgG monomérica se transporta de forma activa en las secreciones externas por el receptor Fc FcRn (figura 10-18). IgE se transporta a través de las células epiteliales mucosas por el receptor FcεRIII (CD23) y está presente en pequeñas concentraciones en la saliva, el intestino y las vías respiratorias. En cierto grado, todos los isotipos de anticuerpos están presentes en las secreciones en las superficies mucosas y las cantidades aumentan en los sitios de inflamación e infección, donde la función de barrera del epitelio mucoso se ha dañado.

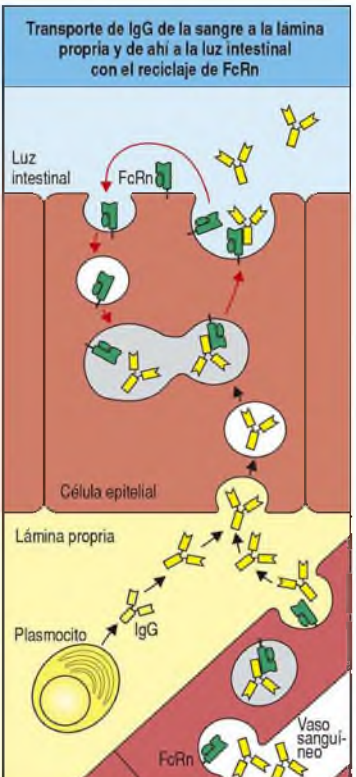


Figura 10-18 Transporte de IgG de la sangre a las secreciones mucosas. FcRn es un receptor Fc para IgG y se utiliza para enviar IgG por las células. FcRn, en las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos, recoge IgG de la sangre, la transporta a lo largo de la célula endotelial y la deja en la luz intestinal. Aunque la mayoría de los plasmocitos en la lámina propria elaboran IgA, algunos elaboran IgG. A diferencia del receptor poli-Ig que transcitosa IgA, FcRn no se consume en el proceso y por lo tanto puede reutilizarlo.

10-13 Las IgM e IgA secretorias protegen las superficies mucosas de una invasión microbiana

Las células M analizan de forma continua los contenidos del intestino, que activan a los linfocitos B para elaborar anticuerpos de IgM e IgA específicos para la microbiota intestinal. La transcitosis envía a los anticuerpos a la capa mucosa de la cara luminal del epitelio intestinal. Los anticuerpos se retienen en el moco por su viscosidad inherente y por la formación de enlaces de disulfuro con las moléculas de mucina (figura 10-19). Para mantener el ambiente no inflamatorio en los tejidos mucosos, los componentes de complemento están ausentes de las secreciones mucosas. Así, a diferencia de sus contrapartes sistémicas, las inmunoglobulinas secretoras no fijan complemento como una forma de neutralizar a los patógenos, sino que en lugar de ello recubren la superficie microbiana de una manera que impide la invasión y la proliferación de microbios. Al acercarse al epitelio intestinal, las bacterias son obstaculizadas por el moco y quedan expuestas a los anticuerpos y péptidos antimicrobianos que contiene. Si las bacterias son de una especie que ya ha sido analizada por las células M y ha estimulado una respuesta inmunitaria, el anticuerpo se une a ellas, evita que lleguen al epitelio intestinal y son eliminadas por los péptidos antimicrobianos. Las bacterias que llegan al epitelio y logran acceder, mediante las células M o por otro medio, a la lámina propria, pueden opsonizarse con anticuerpos y convertirse en el objetivo de la fagocitosis por parte de los macrófagos residentes.

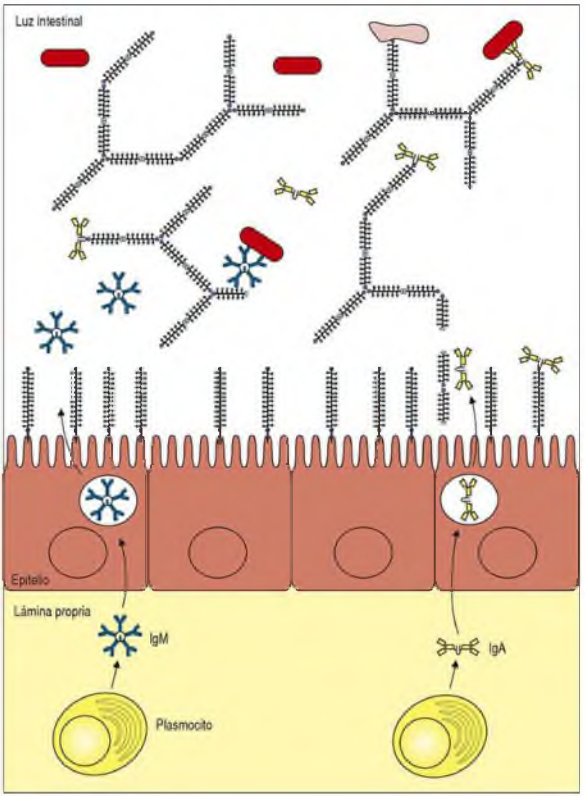


Figura 10-19 Las inmunoglobulinas secretoras se unen al moco, donde están preparadas para unir a los microorganismos comensales y patógenos. La IgM y la IgA secretora se envían al lado luminal del epitelio intestinal mediante transcitosis. Las cadenas pesadas α y μ tienen residuos de cisteína en las regiones terminal C; estos residuos pueden formar enlaces disulfuro con los residuos de cisteína libre de los polipéptidos de mucina. Esto ancla a los anticuerpos al moco, donde pueden

unir bacterias y evitar que lleguen a la superficie mucosa. Se muestran tanto los péptidos de mucina secretados como los relacionados con la membrana.

Algunos anticuerpos secretores son específicos de los componentes de superficie que usan las bacterias y los virus para unirse a las células epiteliales y ya sea infectarlas o explotarlas para poder acceder a los tejidos subyacentes. Al unirse a estas moléculas de superficie, los anticuerpos evitan la invasión e infección del tejido intestinal por estos virus y bacterias. El cólera, causada por la bacteria *Vibrio cholera*, es una enfermedad que pone en riesgo la vida, en la cual la toxina secretada por la bacteria altera el epitelio intestinal, provocando diarrea crónica y deshidratación grave. Para producir estos efectos, la toxina de cólera debe unirse con las células epiteliales y endocitarse. La toxina puede neutralizarse mediante la acción de IgA específica de alta afinidad que se une a la toxina y cubre el sitio con el que se une con células epiteliales intestinales (figura 10-20).

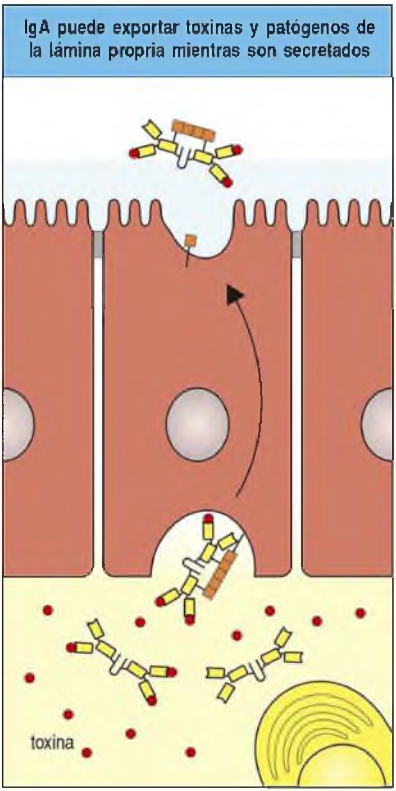


Figura 10-20 La IgA secretora puede usarse para eliminar patógenos y sus productos de la lámina propria. La IgA que se secreta por plasmocitos en la lámina propria puede unir patógenos y antígenos ubicados ahí y llevarlos a la luz intestinal mediante transcitosis. De esta forma, las toxinas secretadas por varias especies de bacterias, por ejemplo las toxinas de difteria y cólera, pueden eliminarse en la luz y evitar que ejerzan sus efectos tóxicos.

La IgA secretoria tiene poca capacidad u oportunidad para activar el complemento o actuar como una opsina y no puede inducir un estado de inflamación. En lugar de ello ha evolucionado a una inmunoglobulina no inflamatoria que limita el acceso de los patógenos, comensales y productos alimenticios a las superficies mucosas de una forma tal que evita daños innecesarios a estos tejidos delicados y vitales. Los anticuerpos específicos de las bacterias comensales están bien representados en la IgA secretada en el intestino. Al restringir a los microorganismos comensales a la luz del intestino y limitar el tamaño de sus poblaciones, estos anticuerpos tienen un papel fundamental para mantener la relación simbiótica de la microbiota con su hospedador humano.

10-14 Dos subclases de IgA tienen propiedades complementarias para el control de las poblaciones microbianas

Existen dos subclases de IgA –IgA1 e IgA2- que se elaboran como IgA monomérica sistémica y una IgA dimérica secretora. Como se vio para las subclases de IgG (véase la figura 4-33, p. 106), las dos subclases de IgA difieren principalmente en su región de bisagra, que es el doble de larga en la IgA1 (26 aminoácidos) que en la IgA2 (13 aminoácidos) (figura 10-21). La bisagra más larga en IgA1 hace a ésta más flexible que IgA2 para unirse a patógenos, y por tanto más capaz de utilizar múltiples sitios de unión a antígeno para unirse al mismo antígeno y llevarlo a un fagocito. La desventaja de la bisagra más grande de IgA1 es su mayor susceptibilidad a la escisión proteolítica. Algunos patógenos bacterianos importantes, como *S. pneumoniae*, *M. meningitidis* y *H. influenzae*, han desarrollado proteasas específicas que rompen la bisagra de IgA1 y por tanto separan las regiones Fc y Fab. Esto impide que el anticuerpo marque las bacterias para su destrucción mediada por fagocitos. A veces ocurre exactamente el efecto opuesto: las bacterias cubiertas por fragmentos Fab de IgA1 se hacen más capaces de adherirse al epitelio mucoso, penetrar la barrera física y acceder a la lámina propria para desarrollar una infección.

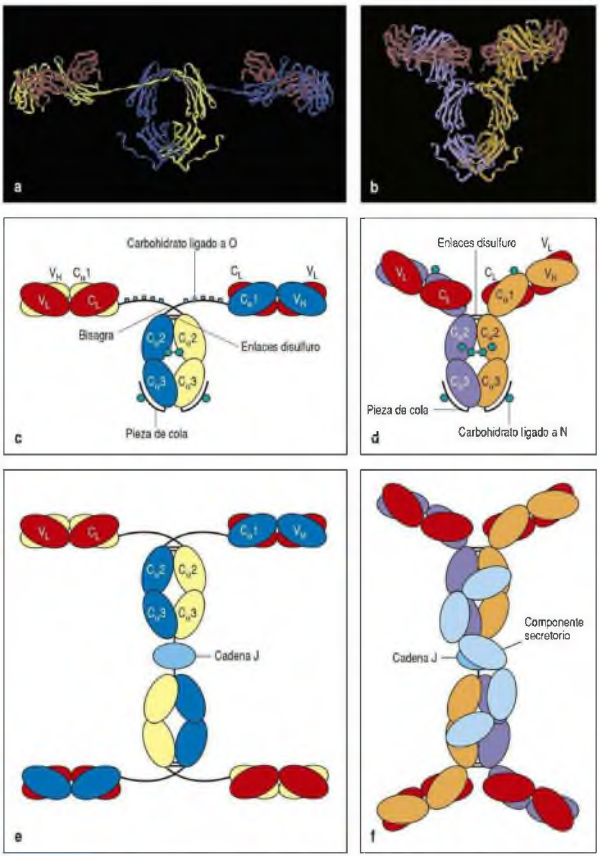


Figura 10-21 IgA1 e IgA2 tienen bisagras de diferentes longitudes. Modelos de las estructuras tridimensionales de IgA1 (recuadro a) e IgA2 (recuadro b) se muestran en los recuadros superiores y los diagramas correspondientes a estos modelos se muestran en los recuadros centrales: IgA1 (recuadro c) e IgA2 (recuadro d). El recuadro **e** muestra la organización de un dímero de IgA1, con

la cadena J acoplada. El recuadro **f** muestra una molécula de IgA2 secretada, que contiene tanto la cadena J como la pieza secretora del receptor poli-Ig.

En situaciones en que la IgA1 es ineficaz debido a la presencia de proteasas específicas, la síntesis de IgA2 ayuda a controlar la infección bacteriana. Aunque la bisagra de IgA2 es menos flexible, está muy protegida por carbohidratos unidos de manera covalente, y hasta el momento las bacterias no han adquirido por evolución una proteasa capaz de escindir IgA2. En sangre, linfáticos y líquido extracelular del tejido conjuntivo, donde las poblaciones bacterianas son pequeñas y las proteasas específicas de IgA1 son una menor amenaza, la mayor parte de la IgA producida (93%) es del isotipo AgA1. En contraste, en el colon, donde las bacterias se encuentran en la máxima concentración y las proteasas específicas de IgA1 son ubicuas, la mayoría de la IgA producida (60%) es del isotipo IgA2 (figura 10-22).

Las dos subclases de IgA se producen de modo diferencial en los tejidos

Tejido	IgA1 %	IgA2 %	IgA1/A2 Cociente
Bazo, ganglios linfáticos periféricos, amígdalas	93	7	13.3
Mucosa nasal	93	7	13.3
Mucosa bronquial	75	25	3.0
Glándulas lagrimales (conductos lagrimales)	80	20	4.0
Glándulas salivales	64	36	1.8
Glándulas mamarias	60	40	1.5
Mucosa gástrica (estómago)	83	17	4.9
Duodeno-yeyuno (parte superior del intestino delgado)	71	29	2.4
Íleon (parte inferior del intestino delgado)	60	40	1.5
Colon (intestino grueso)	36	64	0.6

Figura 10-22 IgA1 e IgA2 se expresan de modo diferencial en los tejidos mucosos. Se muestran las proporciones relativas de células plasmáticas que producen IgA1 e IgA2 en cada tejido. El número de células plasmáticas se correlaciona directamente con la cantidad de anticuerpos que se produce y secreta. Datos cortesía de Per Brandtzaeg.

El cambio a la secreción de IgA normalmente va de IgM a IgA1, pero en presencia de la citocina de la familia del TNF llamada APRIL, el isotipo cambia de IgM a IgA2. En el colon las células epiteliales producen APRIL, que impulsa el cambio al isotipo IgA2 en los linfocitos B residentes. En general, la síntesis de IgA2 es mayor en los tejidos linfáticos mucosos que en el tejido linfático sistémico, pero las proporciones de plasmocitos que producen IgA1 e IgA2 también varían en grado considerable entre los diferentes tejidos mucosos (véase la figura 10-22). Los tejidos más densamente poblados de microorganismos –los intestinos grueso y delgado, la boca (dotada de IgA por las glándulas salivales) y la mama en lactación (expuesta a la cavidad bucal del lactante, densamente contaminada)– son los que más se dedican a producir IgA2. Estas diferencias muestran que los diversos tejidos mucosos no son inmunológicamente equivalentes y que enfrentan distintos desafíos para balancear su carga de microorganismos comensales y patógenos productores de proteasas específicas de IgA1.

10-15 Las personas que carecen de IgA pueden sobrevivir, reproducirse y en general permanecer saludables

Los inmunólogos expertos en la mucosa consideran que IgA es probablemente el mediador de la inmunidad mucosa mejor entendido y más ampliamente aceptado. Considerando la importancia de la inmunidad de la mucosa para la salud humana, es por lo tanto sorprendente que muchas personas al parecer sanas elaboran poca o ninguna IgA. Debido a que otros isotipos de inmunoglobulinas no están afectados, esta alteración se conoce como **deficiencia selectiva de IgA.** Ocurre en todo el mundo, pero con frecuencias que varían más allá de dos órdenes de magnitud (figura 10-23). La causa de la deficiencia de IgA parece ser un isotipo deficiente que cambia de IgM a IgA. El trastorno tiene una base genética, como se aprecia en el caso de un lactante con anemia aplásica e IgA normal que se trató con un trasplante de médula ósea de su hermana con HLA idéntico, pero deficiencia de IgA. En la reconstitución de su sistema inmunitario por parte de las células troncales hematopoyéticas de su hermana, el niño se volvió deficiente de IgA, pero por lo demás estaba sano y ya no dependía de los medicamentos. ¿Entonces por qué la IgA es tan prescindible?

Población	Incidencia de deficiencia de IgA selectiva por millón de individuos
Arabia Saudita	6993
España	6135
Nigeria	3968
EUA (caucásicos)	1667
Inglaterra	1143
Brasil	1036
China	253
EUA (negros)	83
Japón	60

Figura 10-23 Distribución de deficiencia de IgA selectiva entre poblaciones humanas.

En la lactancia, los individuos con deficiencia de IgA no necesitan elaborarla debido a que pueden obtenerla de sus madres, siempre y cuando éstas no sean deficientes en IgA. En las madres que amamantan, los plasmocitos derivados de linfocitos B activados en el intestino, pulmones y otras mucosas se direccionan a la glándula mamaria lactante para contribuir su IgA secretoria a la leche materna. La leche por lo tanto contiene todos los diferentes anticuerpos IgA que la madre ha elaborado en respuesta a los microorganismos comensales, patógenos infecciosos y antígenos de los alimentos. Al amamantar, el intestino del lactante recibe una variedad de IgA materna que proporciona protección contra la microbiota intestinal y patógenos endémicos en la localidad. Hasta hace poco, en el contexto de la historia de la humanidad, las madres hubiesen amamantado a sus hijos durante 3 a 7 años después del nacimiento. En este periodo tan vulnerable de la vida, la mayoría de los niños con deficiencia de IgA estarían protegidos por la IgA materna, lo que podría explicar cómo es que las variantes génicas deletéreas que contribuyen a la deficiencia IgA han sobrevivido. La tendencia en las poblaciones actuales ha sido reducir el periodo de lactancia. Aunque se espera que esto aumente la vulnerabilidad de los lactantes a las enfermedades infecciosas, esto se ha paliado gracias a las mejorías en la higiene, nutrición y vacunación, que reducen los riesgos de infección.

Debido a que no pueden cambiar el isotipo de IgM a IgA, los plasmocitos que elaboran otros isotipos son más abundantes en personas con deficiencia de IgA (figura 10-24). Para la inmunidad mucosa, IgM es de particular importancia, pues tiene la cadena J que interactúa con el receptor poli-Ig y puede secretarse en superficies mucosas, como IgA. Además, IgM siempre precede a IgA como el primer anticuerpo secretor en las respuestas inmunitarias adaptativas de la mucosa. La mayor secreción de IgM pentamérica probablemente compensa la ausencia de IgA secretoria, al menos en el ambiente relativamente libre de parásitos de los países desarrollados. El mayor transporte de IgG de la lámina propria a la mucosa del intestino por FcRn puede aumentar aún más las defensas. Los individuos deficientes en IgA son susceptibles a infecciones bacterianas pulmonares y a la infección intestinal por *Giardia lamblia*, un parásito protozoario. Así, la salud y el vigor de las personas con deficiencia de IgA el día de hoy pueden en parte reflejar la menor presión sobre los sistemas inmunitarios de la mucosa en las poblaciones humanas de las sociedades industrializadas modernas. Estas personas por lo general consumen

alimentos cocinados y muy procesados y no están infestados con helmintos y otros parásitos intestinales que fueron prevalentes en el pasado y aún afectan a un tercio de la población mundial. En contraste, la enfermedad pulmonar crónica es más frecuente en personas con deficiencia de IgA en los países industrializados. Esto sugiere que la tendencia hacia una menor calidad del aire en las ciudades, en las que vive la mayoría de la gente, hace que las acciones de IgA en las vías respiratorias tengan mayor importancia.

	Porcentaje de linfocitos B que producen anticuerpos de los cuatro diferentes isotipos							
	Individuos normales				Individuos con deficiencia selectiva de IgA			
	IgA	IgM	IgG	IgD	IgA	IgM	IgG	IgD
Glándulas nasales	69	6	17	8	0	20	46	34
Glándula lagrimal y parótida	82	6	5	7	0	21	22	57
Mucosa gástrica	76	11	13	0	0	64	35	1
Intestino delgado	79	18	3	0	0	75	24	1

Figura 10-24 Deficiencia selectiva de IgA. En la tabla se comparan individuos con producción normal de IgA e individuos con deficiencia selectiva de IgA. Se indican los porcentajes de linfocitos B productores de IgA, IgM, IgG e IgD en cuatro tejidos mucosos distintos. La cantidad de anticuerpos producida es proporcional al número de linfocitos B. Datos cortesía de Per Brandtzaeg.

La deficiencia de IgA es un trastorno clínicamente heterogéneo y su epidemiología y segregación en familias son complicadas y siguen siendo impredecibles. Los datos no pueden explicarse por defectos en un solo gen e indican que la deficiencia de IgA es causada por una combinación de las variantes (alelos) de los genes en diferentes cromosomas y que estas combinaciones difieren entre poblaciones humanas. Al igual que TGF-β y su receptor, ácido retinoico, IL-4, IL-10, BAFF y APRIL están todos implicados en el cambio de isotipo de inmunoglobulina de IgM a IgA (véase la sección 10-12) y las mutaciones en sus genes son candidatos para contribuir a una deficiencia selectiva de IgA.

10-16 La inmunidad mediada por T_H2 protege contra las infecciones por helmintos

Los helmintos son parásitos que viven y se reproducen en los intestinos. Se clasifican en tres grupos –nemátodos, tremátodos y céstodos- que pueden todos causar una enfermedad crónica y debilitante (figura 10-25) al competir con el hospedador por nutrientes y causar daño local al epitelio intestinal y los vasos sanguíneos. Con la excepción de las personas en países desarrollados, casi todos los humanos sufren de infecciones por helmintos. Debido a que los helmintos nunca son organismos comensales sino siempre patógenos, existen programas médicos a nivel mundial dirigidos a desparasitar a toda la población. Por motivos similares, el sistema inmunitario ha desarrollado una gran variedad de mecanismos para la contención y eliminación de las infecciones por helmintos. La respuesta inmunitaria más eficaz a un helminto depende del ciclo de vida del parásito en cuestión. Algunos se adhieren al lado luminal del epitelio intestinal, otros ingresan y colonizan a las células epiteliales y otros invaden más allá del intestino y pasan parte de su ciclo de vida en otros tejidos, como el hígado, los pulmones y los músculos.

	Algunas enfermedades causadas por helmintos		
Nombre común	Ascárido	Duela intestinal	Tenia
Nombre científico	Nemátodo	Trematodo	Céstodo
Enfermedades causadas	Ascariosis*, Dracunculiosis (enfermedad de la lombriz de Guinea), elefantiasis (filariosis linfática), Enterobiosis* (oxiuro), Anquilostomiasis*, Oncocercosis (ceguera de río), Triquinosis*	Esquistosomiosis, Fasciolasis	Infección por tenia*

Figura 10-25 Los helmintos son patógenos humanos importantes que invaden los intestinos. Los helmintos abarcan cuatro grupos principales, tres de los cuales incluyen patógenos humanos. *Causada por parásitos que viven en el intestino.

Para poder sobrevivir y reproducirse en los intestinos, los helmintos deben evitar en todo momento ingresar al líquido que fluye en la luz intestinal por el constante recambio y renovación de los enterocitos. A la inversa, para contrarrestar las infecciones por helmintos, el objetivo del sistema

inmunitario es empujar a los parásitos hacia la luz intestinal, de donde pueden ser expulsados en las heces. Esto sólo puede lograrse al establecer una respuesta inmunitaria adaptativa que es dominada por los linfocitos CD4 T_H2 e implica la producción de las citocinas IL-4, IL-9, IL-13, IL-25 e IL-33 relacionadas con T_H2. Lo más contraproducente es una respuesta inflamatoria dominada por linfocitos T_H1 y la producción de interferón γ (IFN-γ). Esto no sólo no consigue eliminar al parásito, sino que también exacerba la infección y la probabilidad de una enfermedad grave, persistente e incapacitante. Un efecto deletéreo del IFN-γ, por ejemplo, es disminuir la velocidad de recambio de las células epiteliales, lo que hace el ambiente intestinal más estable para el parásito.

Las células epiteliales intestinales en el área afectada de tejido organizan la respuesta de inmunidad innata ante el helminto invasor al detectar al patógeno con sus receptores NOD y tipo Toll que entonces activan a NFκB. Cuando se inicia una respuesta T_H2, las células endoteliales secretan IL-33, que se describe como un acelerador de T_H2, y linfopoyetina del estroma (TSLP). Estas citocinas influyen sobre las células dendríticas locales, que han captado los antígenos del helminto, para viajar al ganglio linfático mesentérico drenante y estimular a los linfocitos T específicos de antígeno para que se diferencien en linfocitos CD4 T_H2. Esto también produce linfocitos CD4 T_H2 que activan a los linfocitos B específicos de antígeno y hacen que cambien al isotipo IgE. Una respuesta fuerte de IgE específica de antígeno es una de las varias características que distinguen a una respuesta antiparasitaria eficaz (figura 10-26).

Características de una respuesta inmunitaria mediada por T_H2 contra infecciones por helmintos
Respuesta IgE fuerte específica del parásito
Hiperplasia de mastocitos de la mucosa
Eosinofilia en la sangre y el intestino
Cambios en la contractilidad muscular intestinal
Hiperplasia de las células caliciformes
Hiperplasia de las criptas

Atrofia vellosa
Pérdida de peso

Figura 10-26 Características que definen a una respuesta inmunitaria protectora de una infección por helmintos

Otra característica de una respuesta protectora de T_H2 es una abundancia de mastocitos en el tejido infectado con helmintos. IL-3 e IL-9 secretadas por los linfocitos CD4 T_H2 reclutan precursores de mastocitos de la sangre al tejido infectado, donde se convierten en mastocitos mucosos completamente diferenciados. Los receptores FcεRI de alta afinidad en los mastocitos unen a IgE estrechamente en ausencia del antígeno. Si el antígeno de los helmintos se une a IgE y forma un enlace cruzado con dos moléculas FcεRI, los mastocitos se activan para liberar los contenidos de sus gránulos preformados, que están llenos de mediadores inflamatorios altamente activos, como la histamina. En el intestino, estos mediadores inducen los espasmos musculares y las heces acuosas que caracterizan a la diarrea, un trastorno que altera por completo el ambiente en que viven los parásitos, y puede expulsarlos primero hacia la luz intestinal y después forzarlos rápidamente fuera del organismo (véase la Sección 9-13). Los linfocitos CD4 T_H2 también secretan IL-5, que es la principal citocina que controla el desarrollo y la función de los eosinófilos. Durante una infección por helmintos, la IL-5 aumenta las cifras de eosinófilos en la sangre y en el tejido intestinal infectado. Al igual que los mastocitos, los eosinófilos expresan FcεRI, que puede unir a IgE específica del parásito. Esta puede entonces formar un enlace cruzado gracias a los antígenos en la superficie del parásito para activar al eosinófilo. El anticuerpo actúa para enlazar al parásito con la superficie del eosinófilo de modo que la degranulación del eosinófilo activado libere las moléculas tóxicas del gránulo, como una proteína básica mayor (MBP), directamente sobre la superficie del parásito, donde puede lesionarlo o eliminarlo. Al ser atacado de estas formas variadas, el parásito tiene menos probabilidades de sobrevivir mucho tiempo en el epitelio intestinal.

IL-13 es una citocina secretada por los linfocitos CD4 T_H2 que influye sobre la dinámica del epitelio intestinal. La hiperplasia en las células troncales de las criptas aumenta la producción de las células caliciformes,

que a su vez aumentan la producción de moco. Esto hace más factible que el parásito se entrelace con el moco y se expulse con mayor facilidad del epitelio y después del cuerpo. El aumentar la producción de enterocitos tiene el efecto de aumentar la velocidad de recambio de los mismos, pero no su abundancia. La reducción resultante a la mitad del ciclo de vida de los enterocitos altera el ambiente de los patógenos, aumentando la probabilidad de que los parásitos se desalojen y lleguen a la luz intestinal. La atrofia de las vellosidades reduce la absorción de nutrientes y la pérdida de peso del hospedador acompaña a la respuesta inmunitaria mediada por T_H2. Esto puede representar un direccionamiento temporal de los recursos en la respuesta inmunitaria, lejos de otras funciones fisiológicas y del parásito.

Aunque las respuestas de los linfocitos B y T adaptativos son específicas al helminto que está causando la infección, hay poca selectividad en las funciones efectoras utilizadas. La respuesta inmunitaria a las infecciones por helmintos no se adapta a las diferencias que distinguen los ciclos vitales de las diferentes especies. La diferencia clave que determina el destino de un helminto infeccioso y su hospedador humano es si la respuesta inmunitaria adaptativa se convierte sobre todo de naturaleza T_H2 o T_H1. Una respuesta T_H2 extermina y elimina al parásito para beneficio del hospedador, en tanto que una respuesta T_H1 beneficia al parásito a costa de la salud del hospedador (figura 10-27).

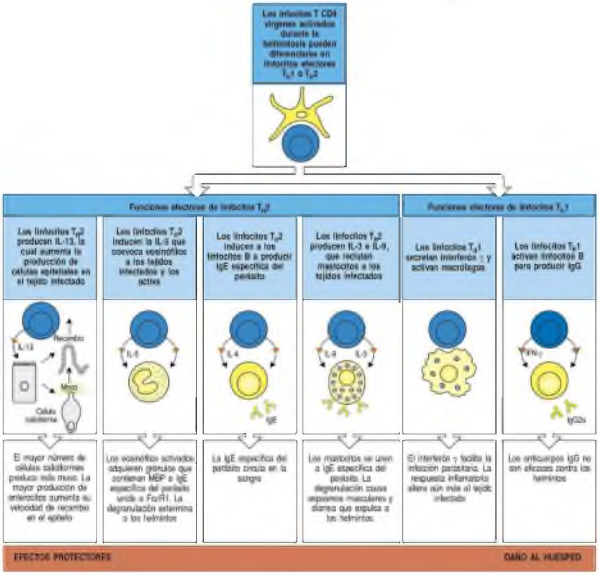


Figura 10-27 Las respuestas humanas a la infección por helmintos pueden otorgar protección o causar una parasitosis crónica. Las respuestas de los linfocitos T CD4 a los helmintos intestinales suelen polarizarse, siendo ya sea una respuesta T_H2 protectora (primeros cuatro recuadros) o una respuesta T_H1 patológica (últimos dos recuadros). Las respuestas T_H2 conducen a la exterminación y expulsión del parásito, en tanto que las respuestas T_H1 llevan a una infección persistente y a enfermedades debilitantes crónicas de gravedad variable. MBP, proteína básica mayor.

Resumen del capítulo 10

Las superficies mucosas en el cuerpo cubren órganos vitales que comunican material e información entre el cuerpo humano y su ambiente interno. Debido a estas funciones, las superficies mucosas forman una barrera más frágil que la piel y son más vulnerables a la infección. La posibilidad de infección aumenta incluso más por la mayor área de las superficies mucosas en comparación con la piel y por la gran y diversa población de microorganismos comensales que habitan las superficies mucosas, en particular aquellas del intestino. En consecuencia, alrededor del 75% de los recursos del sistema inmunitario se dedican a defender las mucosas. Los mecanismos y características de la inmunidad adaptativa en el tejido mucoso, según se ejemplifica por el intestino, difieren en varios aspectos importantes de la inmunidad adaptativa en otros tejidos (figura 10-28).

Características distintivas del sistema inmunitario mucoso	
Características anatómicas	Interacciones íntimas entre el epitelio mucoso y los tejidos linfoides
	Compartimientos discretos de tejido linfoide difuso y estructuras más organizadas como placas de Peyer, folículos linfoides aislados y amígdalas
	Mecanismos especializados de captación de antígeno proporcionados por las células M en las placas de Peyer, adenoides y amígdalas
Mecanismos efectores	Linfocitos T efectores activados que predominan incluso en ausencia de infección
	Los plasmocitos se encuentran en los tejidos donde se requieren los anticuerpos
Ambiente inmunorregulador	Regulación descendente activa y dominante de las respuestas inmunitarias inflamatorias a los alimentos y otros antígenos ambientales inocuos
	Macrófagos anérgicos a la inflamación y células dendríticas que inducen tolerancia

Figura 10-28 Características distintivas de inmunidad adaptativa en los tejidos mucosos.

Los tejidos linfoides secundarios, que están directamente incorporados en la pared intestinal analizan de forma continua los contenidos de la luz intestinal y estimulan las respuestas inmunitarias adaptativas contra los patógenos, microorganismos comensales y alimentos. Los linfocitos T efectores que se generan pueblan el epitelio y la lámina propria del intestino y los plasmocitos producen IgA dimérica que es transportada a la

luz, donde recubre la superficie mucosa. En el intestino sano hay una respuesta inmunitaria adaptativa crónica que no es de naturaleza inflamatoria. Esta respuesta, en combinación con los mecanismos de la inmunidad innata, asegura que los microorganismos se confinen a la luz intestinal y evita que superen la barrera mucosa. Los helmintos son patógenos que habitan los intestinos y que son controlados por respuestas de inmunidad adaptativa generadas en los ganglios linfáticos mesentéricos y dirigidas por los linfocitos CD4 T_H2. Esta respuesta utiliza IgE específica del parásito para facilitar la eliminación mediada por eosinófilos de los parásitos y su expulsión del cuerpo del hospedador humano mediada por mastocitos.

En conclusión, la estrategia del sistema inmunitario mucoso es evitar la inflamación al ser proactivo y montar constantemente respuestas de inmunidad adaptativa contra patógenos potenciales antes de que causen infecciones. Este abordaje contrasta con el del sistema inmunitario sistémico, que evita el establecimiento de una respuesta inmunitaria adaptativa, a menos que sea absolutamente necesaria, y entonces confía en la inflamación para dirigir esa respuesta.

Preguntas

10-1 Existen mucosas en todos los siguientes sitios anatómicos excepto _____.

a. Mamas durante la lactancia
b. Vías urogenitales
c. Extremidades
d. Vías gastrointestinales
e. Glándulas salivales
f. Glándulas lagrimales
g. Vías respiratorias
h. Páncreas

10-2 Todas las siguientes son características de algunas o todas las superficies mucosas excepto _____. (Elija todas las que apliquen).

a. La secreción de un líquido viscoso llamado moco
b. Actividades reproductivas
c. Absorción de nutrientes
d. Participación en el intercambio de gases
e. Participación en actividades sensoriales
f. Constituyen colectivamente alrededor del 25% de las actividades inmunitarias del cuerpo
g. Utilizan uniones estrechas para unir las capas epiteliales
h. El tejido se regenera alrededor de cada 20 a 30 días

10-3 Empareje el término en la columna A con su descripción en la columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Mucosas	1. Constituyen la microbiota intestinal
b. Ciego	2. Superficies epiteliales distribuidas a lo largo del cuerpo
c. Sistema inmunitario sistémico	3. Glucoproteínas epiteliales protectoras
d. Mucinas	4. Se ubica entre el intestino delgado y el grueso
e. Microorganismos comensales	5. Defiende contra patógenos que superan la piel

10-4 La principal función del moco en el estómago es _____.

a. Atrapar y eliminar los microorganismos ingeridos
b. Degradar por medios enzimáticos los nutrientes complejos
c. Proteger las células epiteliales del ambiente acidificado
d. Proteger a la microbiota de los jugos gástricos corrosivos
e. Retrasar el proceso digestivo para maximizar la absorción

10-5 _____ surge de una respuesta inmunitaria adaptativa a las proteínas del gluten.

a. El cólera
b. La enfermedad celiaca
c. La deficiencia selectiva de IgA
d. La enfermedad de Crohn

10-6 La "M" utilizada para denominar a las células M de las vías gastrointestinales se deriva de _____.

a. Mesentérico
b. Micropliegue
c. Monocitos
d. Mucosa
e. Mastocitos

10-7 Empareje los términos de la columna A con su descripción en la columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Lámina propria	1. Se sitúa en la entrada del intestino y las vías respiratorias
b. Placa de Peyer	2. Cadena de ganglios linfáticos en el tejido conjuntivo de las vías gastrointestinales
c. Anillo de Waldeyer	3. Agregados sobresalientes similares a un domo que se extienden hacia la luz del intestino
d. Mucinas	4. Transportan antígeno a los bolsillos en el lado basolateral del epitelio intestinal
e. Ganglios linfáticos mesentéricos	5. Linfocitos T CD8 con un rango limitado de especificidad de antígeno
f. Linfocitos intraepiteliales	6. Tejido conjuntivo por debajo del epitelio intestinal

10-8 Identifique dos formas en que las respuestas inmunitarias en los tejidos mucosos del intestino contrastan con aquellas iniciadas en los tejidos sistémicos no mucosos.

10-9 ¿Cuál de los siguientes enunciados relacionados con los linfocitos intraepiteliales es falso? (Elija todos los que apliquen.)

a. Abarcan alrededor del 10% de las células en el epitelio de la mucosa
b. Están compuestos tanto de linfocitos T CD4 como CD8
c. Están separados de la lámina propria por una membrana basal
d. Son linfocitos T efectores activados con un estrecho rango de especificidades antigénicas
e. No incluyen células NK
f. Expresan la integrina α_4:β_7 que se une a cadherina E en las superficies epiteliales

10-10 Una distinción importante entre los macrófagos que pueblan la lámina propria del intestino y los macrófagos que pueblan la piel es que los primeros _____.

a. No pueden fagocitarse y exterminar a los patógenos bacterianos
b. No presentan antígenos a los linfocitos T
c. No poseen los receptores de señalización necesarios para la producción de citocinas inflamatorias
d. Expresan concentraciones mucho mayores de TLR
e. son muy raros en la mucosa intestinal

10-11 Si bien _____ es la inmunoglobulina predominante en el líquido intestinal, _____ es la inmunoglobulina dominante en las vías urogenitales.

a. IgA dimérica; IgE
b. IgE; IgA dimérica
c. IgA dimérica; IgM pentamérica
d. IgA dimérica; IgG
e. IgM pentamérica; IgA monomérica

10-12 ¿Cuál de los siguientes pares está mal formado?

a. NOD1: un receptor citoplasmático del epitelio intestinal
b. NLRP3: ayuda a la formación de un inflamosoma
c. Macrófagos intestinales: células profesionales presentadoras de antígenos
d. TLR-5: detecta flagelina en las superficies epiteliales apicales y basolaterales
e. Neutrófilos: atraídos por CXCL8

10-13 Un linfocito T activado en GALT se dirige de forma subsecuente a todos los siguientes excepto a _____. (Elija todos los que apliquen.)

a. Tejidos linfoides mucosos de las glándulas mamarias lactantes
b. El bazo
c. Tejidos linfoides mucosos de las vías respiratorias
d. Ganglios linfáticos sistémicos
e. Tejidos linfoides mucosos de las vías gastrointestinales
f. Tejidos linfoides de la piel

10-14 Identifique cuál de las siguientes respuestas inmunitarias es fundamental para la exterminación y eliminación de los helmintos.

a. Exterminación por linfocitos T citotóxicos en la lámina propria
b. Inflamación inducida por T_H1
c. Citocinas relacionadas con T_H2
d. Fagocitosis por macrófagos intestinales
e. Respuestas inmunitarias sistémicas
f. Secreción de IgG de linfocitos B

10-15 Ricardo Balbuena inició un tratamiento con penicilamina después de que se le diagnosticó enfermedad de Wilson (manifestada por acumulación de cobre en los tejidos) a la edad de 10 años. Diez meses después de iniciar este tratamiento comenzó a experimentar múltiples infecciones sinusales y un episodio de neumonía. En fechas recientes se presentó a la sala de urgencias con diarrea aguda, vómito, fiebre y gases intestinales malolientes. Las muestras de heces revelaron la presencia de trofozoítos de *Giardia*. Las pruebas de sangre mostraron concentraciones normales de

linfocitos B y T, así como concentraciones normales de IgM e IgG, pero IgA marcadamente reducida a 6 mg/dl (rango normal de 40-400 mg/dl). A Ricardo se le trató para su giardiasis con metronidazol. Su deficiencia selectiva de IgA se relacionó con penicilamina, lo que antes se había mostrado que era una complicación en algunos pacientes con enfermedad de Wilson. Sus concentraciones de IgA regresaron a la normalidad cuando se descontinuó el fármaco. Esto es un ejemplo de una forma temporal de deficiencia de IgA inducida por medicamentos. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos que usa el mismo receptor de transporte que IgA dimérica debe haber estado presente en la luz de las vías gastrointestinales y las secreciones mucosas de Ricardo mientras estaba tomando penicilamina?

a. IgD
b. IgM
c. IgG
d. IgE
e. Ninguno de los anteriores

Paciente pediátrico que presenta exantema típico causado por el sarampión.

Capítulo 11

Memoria inmunológica y vacunación

Este capítulo examina los temas relacionados con la memoria inmunológica y la vacunación. Durante una respuesta inmunitaria primaria contra un patógeno se logran dos objetivos. El primero es desarrollar una respuesta poderosa de células efectoras y moléculas que ponen fin a la infección tan pronto como sea posible. El segundo es la generación de una memoria inmunológica, una reserva de linfocitos B y linfocitos T longevos conocidos como células de memoria. Este ejército confrontará cualquier invasión futura por parte del patógeno con una respuesta inmunitaria secundaria de tal velocidad y fuerza de modo que la infección se eliminará antes de que pueda dañar al hospedador humano.

La primera parte de este capítulo considera cómo se desarrolla la memoria inmunológica durante la respuesta primaria y se manifiesta en la respuesta secundaria. A menudo se dice que la ciencia de la inmunología inició en la antigüedad con el historiador griego Tucídides que observó la potencia de la respuesta inmunitaria secundaria. Escribió que los supervivientes de la "gran peste de Atenas" en el siglo V antes de Cristo, no se vieron afectados cuando la peste regresó varios años después. Esta puede ser la primera observación registrada y que se ha conservado hasta ahora, pero la relación probablemente se estableció en las mentes de las personas observadoras desde varios miles de años antes y no sólo en Grecia. El experimento ocurre en todas las familias. Cuando un niño sufre una enfermedad infecciosa, sus padres y otros familiares adultos son los encargados de cuidarlo porque los adultos son inmunes, dado que han sobrevivido a la misma enfermedad en su infancia. Y en el caso de la viruela, por ejemplo, las cicatrices en la cara eran una forma confiable de identificar a quienes ya habían padecido la enfermedad.

En la segunda parte del capítulo se examina cómo los conocimientos de la memoria inmunológica se han utilizado en la práctica médica para mejorar la salud humana y la supervivencia mediante la implementación de la vacunación. El objetivo de la vacunación es inducir una respuesta inmunitaria primaria y una memoria inmunológica al inmunizar a las personas con una forma del patógeno, o parte del patógeno, que estimula

una respuesta adaptativa protectora pero que no provoca la enfermedad. Si las personas vacunadas encuentran el patógeno más adelante, desarrollan una respuesta inmunitaria secundaria que elimina al patógeno antes de que se establezca. En los países pobres donde las enfermedades infecciosas son endémicas y las vacunas son costosas, existen campañas para hacer a las vacunas más accesibles. En los países ricos, donde los programas de vacunación han erradicado exitosamente muchas enfermedades infecciosas, existen campañas para detener la vacunación debido a sus efectos secundarios, algunos de los cuales son reales y otros imaginarios.

Memoria inmunológica y la respuesta inmunitaria secundaria

En capítulos anteriores vimos cómo se presenta una respuesta inmunitaria adaptativa contra un patógeno que supera los mecanismos de la inmunidad innata e invade exitosamente el cuerpo de una persona por vez primera. En estas circunstancias, la infección provoca enfermedad y discapacidad antes de que la respuesta inmunitaria adaptativa primaria haya eliminado la infección. Debido a que el patógeno ha invadido con éxito en una ocasión, es más probable que lo vuelva a hacer y con alguna regularidad. El sistema inmunitario adaptativo, sin embargo, retiene una memoria de sus retos con los patógenos, lo que permite que capitalice sus experiencias previas al confrontar al patógeno que vuelve a invadir. Esta memoria inmunológica permite que una persona reaccione a la segunda infección de un patógeno con una respuesta inmunitaria secundaria que es más rápida e intensa que la respuesta inmunitaria primaria. En la mayoría de los casos, la respuesta secundaria es tan eficaz que la infección se elimina antes de que cause cualquier síntoma significativo de enfermedad. En esta parte del capítulo examinamos cómo se forma la memoria inmunológica durante las etapas posteriores de la respuesta inmunitaria primaria a un patógeno y cómo se usa para desarrollar una respuesta inmunitaria secundaria a infecciones subsecuentes por el mismo patógeno.

11-1 Los anticuerpos elaborados en la respuesta inmunitaria primaria persisten por varios meses y proporcionan protección

A la terminación de una infección por la respuesta inmunitaria primaria, se encuentran concentraciones elevadas de anticuerpos de alta afinidad específicos de patógenos en sangre, linfa y tejidos, o en superficie mucosa. Los anticuerpos son secretados por plasmocitos residentes en la médula ósea o en los tejidos por debajo de la superficie mucosa, y las concentraciones elevadas se mantienen durante varios meses después de que se ha eliminado la infección (figura 11-1). Durante este tiempo, estos anticuerpos proporcionan inmunidad protectora, asegurando que una invasión subsecuente por parte del patógeno no provoque enfermedad.

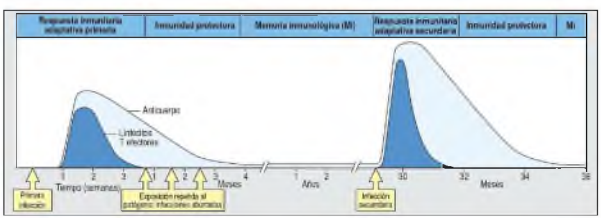


Figura 11-1 Antecedentes de infección con un patógeno. Considérense los antecedentes de un estudiante con infección por un patógeno. La primera infección del estudiante con el patógeno no fue detenida por la inmunidad innata, por lo que se desarrolló una respuesta inmunitaria adaptativa. La producción de linfocitos T efectores y anticuerpos pusieron fin a la infección. Los linfocitos T efectores pronto se inactivaron, pero los anticuerpos persistieron, proporcionando una inmunidad protectora que previno la reinfección a pesar de una exposición frecuente a sus compañeros infectados. Un año después, los niveles de anticuerpos habían caído y ahora era más probable que el patógeno pudiera establecer una infección. Cuando ocurrió una segunda infección, se montó una respuesta inmunitaria secundaria más fuerte; ésta eliminó al patógeno antes de que tuviera oportunidad de alterar a los tejidos o provocar una enfermedad significativa. Esta fuerte respuesta estuvo mediada por linfocitos B y linfocitos T longevos específicos del patógeno que se habían acumulado durante la respuesta inmunitaria primaria. El sistema inmunitario del estudiante había retenido una "memoria" de aquella primera infección.

Muchas enfermedades infecciosas son estacionales. Por ejemplo, durante el invierno puede estarse expuesto de forma repetida al mismo virus del resfriado a lo largo de un periodo de semanas o meses, y se transmite entre

familiares, amigos, colegas y la comunidad en general. Durante este lapso, los anticuerpos que se producen contra un resfriado a principio de la temporada previenen la reinfección con el mismo virus más adelante en la temporada. Al volver a invadir, el virus se recubre de inmediato y no podrá infectar a las células y replicarse.

En una infección bacteriana, las bacterias opsonizadas por IgG o IgA se envían a los receptores Fc y los receptores de complemento de los fagocitos. Los parásitos son exterminados o expulsados por los mastocitos y los eosinófilos son activados por la IgE específica del parásito. En estas circunstancias, donde el anticuerpo específico coopera con todas las funciones efectoras de la inmunidad innata, el patógeno tiene poca oportunidad de crecer y replicarse. Esto significa que la carga del patógeno no llega a un punto en que se active una nueva respuesta de inmunidad adaptativa (véase la figura 11-1).

11-2 Los plasmocitos longevos mantienen concentraciones bajas de anticuerpos específicos

La mayoría de los plasmocitos elaborados en la respuesta primaria tienen una vida breve. Por lo tanto, la cantidad de anticuerpos circulantes específicos de patógenos disminuyen de forma gradual a lo largo de un periodo de un año y después alcanzan una nueva concentración baja en estado estable (véase la figura 11-1) que se mantiene durante la vida de una pequeña población de plasmocitos longevos en la médula ósea. La supervivencia de estos plasmocitos es sostenida por interacciones con las células del estroma en la médula ósea y con la IL-6 secretada por las células del estroma. Los plasmocitos de vida breve mueren como resultado de varios mecanismos inhibidores. En uno, complejos de antígeno y anticuerpo se unen a FcRIIB1 y hacen que el plasmocito muera por apoptosis. Una segunda causa de muerte de los plasmocitos es la pérdida de contacto con las células del estroma y sus señales de supervivencia. Esta pérdida podría ser el resultado de la competencia con los plasmocitos activados por una infección más reciente que llega a la médula ósea para buscar la ayuda de las células del estroma.

La pequeña población longeva de plasmocitos está programada para sobrevivir y seguir elaborando anticuerpos específicos del patógeno mucho después de que el patógeno y sus antígenos se han eliminado del cuerpo. Estos plasmocitos longevos y los anticuerpos que elaboran forman un componente de la memoria inmunológica del patógeno. Cualquier infección subsecuente por el mismo patógeno confrontará un anticuerpo específico de alta afinidad desde el primer momento. Aquí la principal arma de la inmunidad adaptativa está disponible para participar en la respuesta de inmunidad innata al unirse al patógeno y llevarlo de forma eficiente a las células efectoras de la inmunidad innata. En algunas circunstancias, el anticuerpo en combinación con la inmunidad innata puede ser suficiente para poner fin a una infección. Cuando éste no es el caso, el anticuerpo acelera el transporte del patógeno y sus antígenos a las células presentadoras de antígenos, que inician una respuesta inmunitaria secundaria.

11-3 Las clonas longevas de los linfocitos B y linfocitos T de memoria se producen en la respuesta inmunitaria primaria

El primer objetivo de la respuesta inmunitaria adaptativa primaria es someter a la infección en curso por un patógeno dañino que está superando a la inmunidad innata. Esto se logra mediante una expansión clonal de linfocitos T y linfocitos B que nunca han estado expuestos a un antígeno específico, para producir grandes poblaciones de linfocitos B y linfocitos T efectores de vida corta que trabajan en conjunto para erradicar al microorganismo invasor. Si no se consigue el primer objetivo, la persona infectada fallece por la infección o sufre una enfermedad crónica y a menudo debilitante.

Al alcanzar el primer objetivo, el segundo objetivo de la respuesta primaria consiste en asegurar que las invasiones futuras del patógeno se encuentren con una respuesta inmunitaria de una fuerza avasalladora. La mediación de las respuestas inmunitarias secundarias de este tipo son los **linfocitos T de memoria** y los **linfocitos B de memoria** longevos específicos del patógeno. Estas células se originan en los tejidos linfoides secundarios durante la respuesta primaria al patógeno y forman, junto con los plasmocitos longevos, los tres componentes de la memoria inmunológica (figura 11-2). La población de células de memoria específicas del patógeno es un reflejo de la población de células efectoras específicas del patógeno; por lo tanto incluye linfocitos T CD8, linfocitos T CD4 T_{FH}, T_H1, T_H2, y T_H17, así como linfocitos B programados para convertirse en plasmocitos que secretan anticuerpos IgA, IgG, e IgE. Tanto las células efectoras como las células de memoria se producen durante la proliferación y diferenciación de linfocitos T y B que nunca han sido activados por antígenos en el tejido linfoide secundario (véanse los capítulos 8 y 9). Al inicio de la respuesta primaria, cuando los patógenos infecciosos son más peligrosos, los linfocitos efectores se producen en cantidades mucho mayores que los linfocitos de memoria, pero más adelante, cuando la derrota del patógeno está en curso, el énfasis cambia a elaborar más células de memoria.

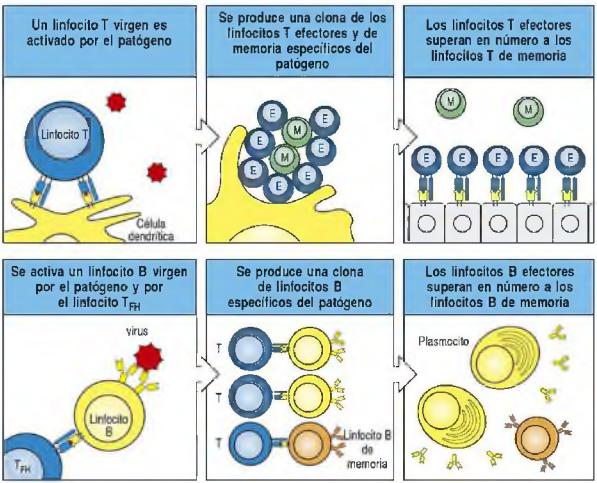


Figura 11-2 Tanto los linfocitos B y los linfocitos T efectores como los linfocitos B y linfocitos T de memoria se producen durante una respuesta inmunitaria primaria.

Cuando un patógeno infecta exitosamente una persona por segunda ocasión y no vuelve a eliminarse por la combinación de la inmunidad innata y una concentración en estado estable del anticuerpo específico para el patógeno ocurre una respuesta inmunitaria secundaria (véase la figura 11-1). En respuesta a esta segunda infección, las células de memoria tienen varias ventajas que les permite responder con más fuerza de lo que fue posible para los linfocitos vírgenes durante la respuesta primaria. Primero, las células de memoria específicas del patógeno superan en número por mucho a sus contrapartes vírgenes. Segundo, las células de memoria, como las células efectoras, se activan con más facilidad que los linfocitos vírgenes. Tercero, las células de memoria han pasado por cambio de isotipo, hipermutación somática y maduración de afinidad (véase el capítulo 9). Así, al ser activadas por el patógeno, los linfocitos B de memoria elaboran anticuerpos IgG, IgA o IgE que son inherentemente

mejores para unirse al patógeno que los anticuerpos elaborados en la respuesta primaria, especialmente IgM. En el curso de la respuesta secundaria, los linfocitos B de memoria activados por patógenos experimentan un mayor refinamiento de la afinidad mediante hipermutación somática y maduración de afinidad de sus inmunoglobulinas. Debido a estas mejoras, el patógeno infeccioso se elimina con más rapidez mediante una respuesta secundaria, por lo general con pocos o ningún síntoma de la enfermedad (véase la figura 11-1).

La maduración de afinidad en la respuesta inmunitaria secundaria produce una segunda generación de linfocitos B de memoria que son superiores a los que emergen de la respuesta primaria. En consecuencia, una tercera infección por el patógeno tendrá que enfrentarse a una respuesta de anticuerpos que es todavía mejor que la que encontró en la respuesta secundaria, y así sucesivamente. De esta forma, las infecciones sucesivas con este mismo patógeno agudizan las defensas de la inmunidad adaptativa y la memoria inmunológica. Aunque los inmunólogos en ocasiones utilizan los términos respuesta inmunitaria terciaria, respuesta cuaternaria y así, es más habitual referirse a todas las respuestas de memoria como respuestas secundarias. El término "respuesta anamnésica" significa respuesta de memoria.

11-4 Los linfocitos B y T de memoria proporcionan protección contra los patógenos durante décadas e incluso de por vida

El fenómeno de la memoria inmunológica está bien ilustrado por el estudio epidemiológico de Peter Panum sobre los habitantes de las islas Faroe en el Atlántico Norte. El virus del sarampión, un patógeno altamente infeccioso y que tiene el potencial de poner en riesgo la vida, se introdujo por vez primera a las islas en 1781, cuando causó una epidemia grave en que toda la población humana se infectó y sufrió la enfermedad. Más de 60 años después, en 1846, cuando el virus del sarampión volvió de nuevo a las islas, casi la totalidad de los 5000 habitantes que habían nacido desde la primera epidemia se contagió de la enfermedad. Pero los 98 supervivientes de la epidemia de 1781 resultaron resistentes: habían retenido suficiente memoria inmunológica para prevenir que su segunda exposición al virus del sarampión se convirtiera en una infección establecida causal de enfermedad.

Hasta la parte final del siglo XX, la viruela era, al igual que sarampión, un asesino muy temido de la humanidad: de 1850 a 1979, alrededor de mil millones de personas murieron por infección causada por viruela. Durante este mismo periodo, los programas mundiales de vacunación redujeron de forma progresiva la diseminación del virus de la viruela al punto en que en Estados Unidos se descontinuó la vacunación en masa en 1972 y para 1979 se había considerado que el virus de la viruela se había erradicado del todo el mundo. Sólo con dos inmunizaciones usando el virus vacunal, un pariente cercano pero relativamente benigno del virus de la viruela, induce una respuesta inmunitaria secundaria con memoria inmunológica que también funciona para la viruela. Así que cualquier encuentro subsecuente con el virus de la viruela se encuentra con una respuesta inmunitaria secundaria que destruye el virus antes de causar enfermedad. A la fecha, alrededor de la mitad de la población de Estados Unidos se ha vacunado contra la viruela y la mitad no. Debido a que ningún grupo ha estado expuesto al virus de la viruela, la comparación de los dos grupos revela mucho sobre la memoria inmunológica persistente en ausencia de una mayor estimulación por el antígeno.

Después de la vacunación, la cantidad de los anticuerpos específicos de vacuna en la sangre aumenta rápidamente hasta una concentración

máxima, y después, en los siguientes 12 meses, disminuye a cerca del 1% del máximo. Esta concentración en estado estable se mantiene por hasta 75 años y posiblemente de por vida (figura 11-3, recuadro superior). Debido a que una molécula de anticuerpo sólo sobrevive por unas seis semanas en la sangre, esta concentración de anticuerpo debe mantenerse por plasmocitos de memoria que elaboran anticuerpo específico de vacuna durante la vida de la persona. Después de la vacunación, el número de linfocitos B específicos del virus en la sangre también aumenta con rapidez hasta un máximo y después declina a lo largo de un periodo de 10 años para alcanzar un estado estable que es cercano al 10% del máximo. Este grupo de linfocitos B de memoria se mantiene de por vida en un estado que puede responder a un virus de viruela infeccioso o a una inmunización ulterior con vacuna. La vacunación también produce poblaciones de linfocitos T CD4 de memoria (figura 11-3, recuadro medio) y linfocitos T CD8 de memoria (figura 11-3, recuadro inferior) que también persisten hasta por 75 años. Son estos grupos de linfocitos T de memoria, junto con los linfocitos B de memoria, los que responderían a la infección por virus de la viruela o a una vacunación ulterior.

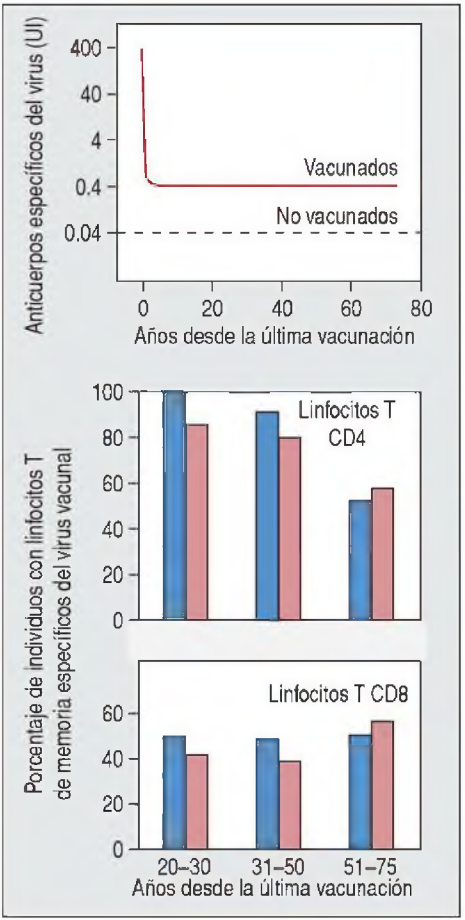

Anticuerpos específicos del virus (UI)
400
40
4
0.4
0.04
Vacunados
No vacunados
0
20
40
60
80
Años desde la última vacunación
Porcentaje de individuos con linfocitos T de memoria específicos del virus vacunal
100
80
60
40
20
0
Linfocitos T CD4
Linfocitos T CD8
20–30
31–50
51–75
Años desde la última vacunación

Figura 11-3 Retención de anticuerpos y linfocitos T específicos de virus vacunal después de la vacunación contra el virus de la viruela. Continúan elaborándose anticuerpos específicos antivirus vacunal hasta por 75 años después de la última exposición al virus vacunal, el sustituto de la viruela que se usa para vacunación (recuadro superior). Las cifras representan unidades internacionales (UI) de anticuerpo, una forma estandarizada de medir la respuesta de los anticuerpos. Muchos individuos vacunados conservan poblaciones de linfocitos T CD4 y linfocitos T CD8 específicos del virus vacunal (recuadro inferior). Sólo se observan pequeñas diferencias en individuos que recibieron una (barras azules) o dos (barras rosas) vacunaciones. Cortesía de Mark Slifka.

No todas las formas de inmunidad protectora son tan persistentes como aquellas inducidas por la vacuna de la viruela o la infección por sarampión. Después de la vacunación contra la difteria, un patógeno bacteriano, el número de anticuerpos antidifteria protectores en la sangre sigue disminuyendo y llega a la mitad después de 19 años. En contraste, la vida media de la protección antiviruela se calcula en unos 200 años.

11-5 Mantener poblaciones de células de memoria no depende de la persistencia del antígeno

Los linfocitos tienen un requerimiento general de estimulación regular para poder sobrevivir. Cuando no se reciben señales, los linfocitos mueren por apoptosis. Durante su desarrollo y recirculación, los linfocitos vírgenes deben recibir señales de supervivencia mediante sus receptores de antígenos (véase la sección 6-14). Los linfocitos de memoria no están sujetos a esta restricción, como es evidente por la persistencia de los linfocitos específicos de vacuna en las personas que no han tenido un contacto externo con los antígenos de la vacuna durante décadas. Aunque no se puede descartar la existencia de un depósito interno que conserve los antígenos desde el momento de la vacunación, es muy poco probable (véase la sección 11-4).

Por tanto, la memoria inmunológica se sostiene por poblaciones de linfocitos longevos que se indujeron durante la exposición al antígeno, pero luego persisten en su ausencia. Aunque una población de memoria sobrevive, las células de memoria individuales tienen una esperanza de vida limitada. En cualquier momento determinado, la mayoría de las células de memoria están en un estado quiescente, pero una pequeña fracción está dividiéndose y restituyendo la población para compensar las células que han muerto. Esta activación y proliferación independiente de antígeno está impulsada por señales transmitidas por las citocinas a través de sus receptores en las células de memoria. La supervivencia y proliferación de los linfocitos CD4 y CD8 de memoria depende de señales de los receptores de IL-7 e IL-15. Se cree que la renovación y restitución de los linfocitos B de memoria y sus linfocitos T de memoria cognados ocurren en la médula ósea y son impulsadas por interacciones con las células del estroma y las citocinas que producen.

11-6 Los cambios al receptor de antígeno distinguen los linfocitos B vírgenes, efectores y de memoria

Los linfocitos B de memoria se han definido con mayor precisión que los linfocitos T de memoria debido a que se distinguen con claridad de los linfocitos B vírgenes: sus genes de inmunoglobulina se han alterado por el cambio de isotipo y por la hipermutación somática. Los linfocitos B de memoria también se distinguen con claridad de los linfocitos B efectores –los plasmocitos. Los linfocitos B de memoria tienen inmunoglobulina de superficie y no secretan anticuerpos, en tanto que los plasmocitos también tienen morfologías muy diferentes. Además, los linfocitos B de memoria expresan CD27, lo que los distingue de los linfocitos B vírgenes y efectores. Los receptores de linfocitos T no cambian de isotipo, pasan por hipermutación somática o sufren una transición de una forma unida a membrana a una forma soluble y por lo tanto es más difícil que los inmunólogos los definan y distingan entre linfocitos T de memoria, vírgenes y efectores. Esto hace de la investigación de la memoria de los linfocitos T un asunto más complicado que el estudio de la memoria de linfocitos B. Por este motivo examinaremos primero la memoria de linfocitos B y después pasaremos a la memoria de linfocitos T.

11-7 En la respuesta inmunitaria secundaria, los linfocitos B de memoria se activan, en tanto que los linfocitos B vírgenes están inhibidos

En la respuesta primaria, los anticuerpos IgM de baja afinidad se elaboran primero, pero después la hipermutación somática, la maduración de afinidad y el cambio de isotipo dan origen a IgG, IgA, e IgE de alta afinidad (véanse las secciones 4-14 y 4-15; véanse también las secciones 9-8 y 9-9). Los linfocitos B de memoria se derivan de las clonas de linfocitos B que elaboran anticuerpos con la mayor afinidad para antígeno (véase la sección 9-10). Algunas semanas a meses después de que una infección ha desaparecido, los linfocitos B de memoria alcanzan sus cifras máximas y esto se mantiene de por vida. En este punto, el número de linfocitos B de memoria específicos de un patógeno supera de 10 a 100 veces la cifra de linfocitos B vírgenes específicos de patógeno que se activaron en la respuesta primaria (figura 11-4). Para asegurar que los anticuerpos de baja afinidad e IgM no se elaboren en la respuesta secundaria se suprime la activación de los linfocitos B vírgenes específicos de patógeno. Esta supresión está mediada por complejos inmunitarios compuestos del patógeno o sus antígenos unidos a anticuerpos elaborados por los linfocitos B activados en la respuesta primaria. Estos complejos se unen al receptor de linfocitos B de linfocitos B vírgenes específicos de patógenos y también al inhibidor del receptor Fc, FcRIIB1, que se expresa por los linfocitos B vírgenes, pero no por los linfocitos B de memoria. Este enlace cruzado del receptor de linfocito B y el receptor Fc envía una señal negativa que inhibe la activación del linfocito B virgen específico del patógeno e induce su muerte por apoptosis (figura 11-5).

	Fuente de los linfocitos B	
	Donador no inmunizado Respuesta primaria	**Donante inmunizado Respuesta secundaria**
Frecuencia de linfocitos B específicos de antígeno	1 en 10^4 – 1 en 10^5	1 en 10^2 – 1 en 10^3
Isotipo del anticuerpo producido	IgM, IgG, IgA, IgE	IgG, IgA, IgE
Afinidad del anticuerpo	Baja	Alta
Hipermutación somática	Baja	Alta

Figura 11-4 Comparación de las poblaciones de linfocitos B que participan en las respuestas inmunitarias adaptativas secundarias y primarias. Las características clave que hacen que la repuesta secundaria sea más poderosa que la primaria son la mayor cantidad de linfocitos B específicos de antígeno presentes al inicio de la respuesta secundaria y el uso preferencial de clonas con cambio de isotipo de los linfocitos B que expresan inmunoglobulinas de mayor afinidad como resultado de la hipermutación somática y la maduración de afinidad.

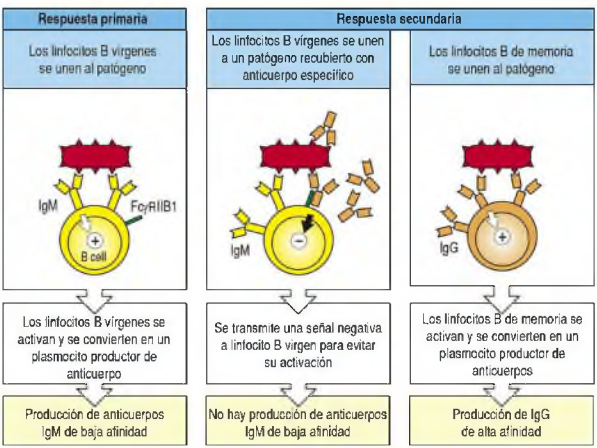


Figura 11-5 El anticuerpo IgG suprime la activación de los linfocitos B vírgenes por enlace cruzado con el receptor de linfocito B y FcγRIIB1 en la superficie del linfocito B. En una respuesta inmunitaria primaria, un patógeno que se une al receptor de antígeno de un linfocito B virgen transmite una señal que activa a la célula para convertirse en un plasmocito productor de anticuerpos (recuadro izquierdo). En una respuesta secundaria, en que el receptor de antígeno y el receptor Fc inhibidor FcγRIIB1 en un linfocito B virgen puede formar un enlace cruzado a un patógeno recubierto con IgG, se envía una señal negativa que evita la activación de la célula (recuadro central). Los linfocitos B de memoria no expresan FcγRIIB1 y son activados por la unión del patógeno al receptor IgG del linfocito B. La mayoría de los linfocitos B elaboran IgG1 (recuadro derecho).

11-8 La activación de las respuestas inmunitarias primaria y secundaria tiene características comunes

Se presenta una segunda respuesta inmunitaria sólo después de que el patógeno reinfectante supera las defensas combinadas de la inmunidad innata y la concentración en estado estable del anticuerpo específico del patógeno. En estas circunstancias, el patógeno multiplica su número en el sitio de infección y algunos son llevados a los tejidos linfoides secundarios por las células dendríticas. Los linfocitos T de memoria difieren de los linfocitos T vírgenes en dos formas que aumentan la velocidad de la respuesta secundaria. Primero, algunos recirculan a los tejidos periféricos más que por los órganos linfoides secundarios, y de este modo los linfocitos T CD8 de memoria y los linfocitos CD4 T_H1, T_H2, y T_H17 pueden activarse directamente en un sitio de infección por parte de las células dendríticas y los macrófagos, presentando sus antígenos específicos. En segundo lugar, sus requerimientos de activación son menos demandantes que aquellos de los linfocitos T vírgenes debido a que ellos, al igual que los linfocitos T efectores, no requieren coestimulación mediante CD28. Otros linfocitos T de memoria, incluyendo los linfocitos CD4 TFH de memoria, se activan en los tejidos linfoides secundarios por parte de las células dendríticas que presentan los antígenos del patógeno. Los linfocitos B de memoria recirculan entre la sangre y la linfa como los linfocitos B vírgenes. Como ocurre en la respuesta primaria, la respuesta secundaria de linfocitos B inicia en un tejido linfoide secundario en la interfaz entre la zona de linfocitos B y la zona de linfocitos T. Aquí, la activación y proliferación de los linfocitos B de memoria específicos del patógeno es impulsada por interacciones cognadas con los linfocitos CD4 T_{FH} efectores específicos del patógeno.

Los linfocitos B de memoria que tienen antígeno unido y que lo internalizaron mediante endocitosis mediada por el receptor presentan complejos de péptido: MHC clase II a sus linfocitos CD4 T_{FH} cognados, que rodean e infiltran los centros germinales. El contacto entre los linfocitos B presentadores de antígenos y los linfocitos CD4 T_{FH} conducen a un intercambio de señales de activación y la proliferación tanto de linfocitos B de memoria como de linfocitos T_{FH}. La competencia por la unión del antígeno impulsa la activación selectiva de aquellos linfocitos B que tienen receptores de linfocitos B con las afinidades mayores para

antígeno. Como en la respuesta primaria, algunas de estas células se desarrollan de inmediato en plasmocitos, en tanto que otras se mueven a los folículos y participan en la reacción del centro germinal (véanse las secciones 9-7 y 9-8). Entran en una segunda ronda de proliferación, durante la cual pasan por hipermutación somática y un cambio de isotipo ulterior, seguido por maduración de afinidad. Como consecuencia, la afinidad promedio de los anticuerpos elaborados en la respuesta secundaria se eleva muy por arriba de la de aquellos elaborados en la respuesta primaria (figura 11-6).

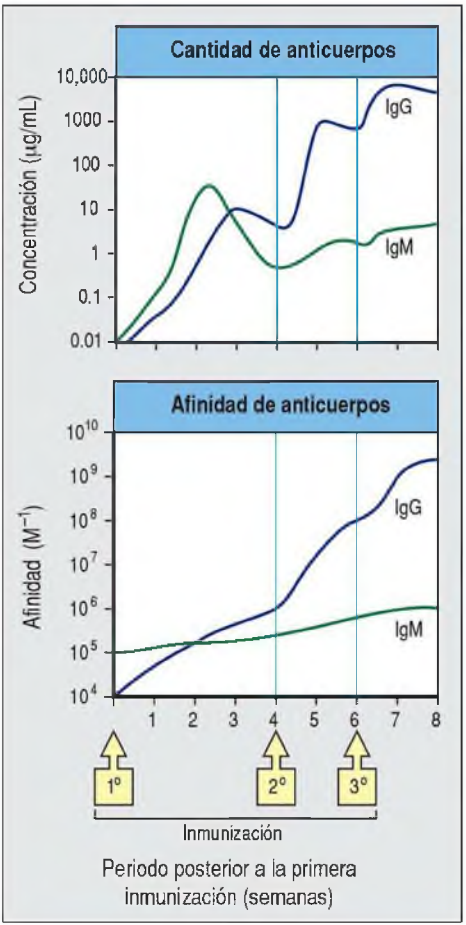

Cantidad de anticuerpos
Concentración (µg/mL)
10,000
1000
100
10
1
0.1
0.01
IgG
IgM
Afinidad de anticuerpos
Afinidad (M^{-1})
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
10^{4}
IgG
IgM
1 2 3 4 5 6 7 8
1°
2°
3°
Inmunización
Periodo posterior a la primera inmunización (semanas)

Figura 11-6 Cantidad y afinidad de anticuerpo después de inmunizaciones sucesivas con el mismo antígeno. Esta figura muestra los resultados de un experimento en ratones que imita el desarrollo de anticuerpos específicos cuando una persona recibe un curso de tres inmunizaciones (1°, 2°, y 3°) con la misma vacuna. El recuadro superior muestra cómo las cantidades de IgM (verde) e IgG (azul) presentes en el suero sanguíneo cambian con el tiempo. El recuadro inferior muestra los cambios que ocurren en promedio en la afinidad de anticuerpos. Nótese que el eje vertical de cada gráfica tiene una escala logarítmica debido a que los cambios observados en la concentración de anticuerpos y afinidad son muy grandes.

Los linfocitos B de memoria son más sensibles que los linfocitos B vírgenes a la presencia de un antígeno específico y su respuesta es más rápida que la de los linfocitos B vírgenes. La alta afinidad de sus receptores de antígeno hace que los linfocitos B de memoria sean más eficaces que los linfocitos B vírgenes en cuanto a la unión e internalización de antígeno para su procesamiento y presentación a los linfocitos CD4 T_{FH}. Los linfocitos B de memoria también expresan concentraciones mayores de moléculas MHC clase II y coestimuladoras en su superficie que los linfocitos B vírgenes, lo que hace sus interacciones cognadas con linfocitos T_{FH} específicos de antígeno más eficientes. Esto tiene dos efectos. Primero, una población de patógenos más reducida es suficiente para desencadenar una respuesta de linfocitos B, que por lo tanto ocurre en una etapa más temprana en la infección que en la respuesta primaria. Segundo, una vez activados, los linfocitos B de memoria tardan menos que los linfocitos B vírgenes para diferenciarse en plasmocitos. En la respuesta secundaria, el nuevo anticuerpo se detecta en sangre apenas después de cuatro días, en comparación con los ocho días que requiere la respuesta primaria.

11-9 Las combinaciones de marcadores de superficie celular distinguen entre los linfocitos T de memoria y los linfocitos T vírgenes y efectores

Los linfocitos T vírgenes y efectores tienen patrones similares de transcripción del 95% de los genes que expresan. Los genes que participan en la activación, adhesión, migración y señalización, al igual que los genes para citocinas, quimiocinas y sus receptores, y las moléculas efectoras que distinguen entre linfocitos T CD4 y linfocitos T CD8, son prominentes entre el 5% de diferencias transcripcionales. Alrededor de dos veces más genes distinguen entre los linfocitos CD8 de memoria de los linfocitos CD8 vírgenes que los que distinguen los linfocitos T CD4 de memoria de sus contrapartes vírgenes. Como consecuencia de las diferencias en la expresión génica, varias proteínas de superficie celular se expresan de forma diferencial en los linfocitos T vírgenes, linfocitos T efectores y linfocitos T de memoria, pero las diferencias entre los linfocitos T efectores y de memoria son considerablemente menores que las diferencias que los distinguen de los linfocitos T vírgenes (figura 11-7). La combinación de CD45RA, CD45RO, L-selectina (CD62L), y CCR7 suele usarse para distinguir a los linfocitos T de memoria de los linfocitos T efectores y vírgenes. El receptor IL-7, que es esencial para la renovación y supervivencia de las células de memoria, también distingue a las células de memoria de las células efectoras.

Proteína	Virgen	Efectora	Memoria	Complementos
CD44	+	+++	+++	Molécula de adhesión celular
CD45RO	+	+++	+++	Modula la señalización por receptor del linfocito T
CD45RA	+++	+	–	Modula la señalización por receptor del linfocito T
CD62L	+++	–	Algunos +++	Receptor para direccionamiento a ganglio linfático
CCR7	+++	+/–	Algunos ++	Receptor de quimiocina para direccionamiento a ganglio linfático
CD69	–	+++	–	Antígeno de activación temprana
Bcl-2	++	+/–	+++	Promueve la supervivencia celular
Interferón-γ	–	+++	+++	Citocina efectora; mRNA presente y se produce proteína con la activación
Granzima B	–	+++	+/–	Molécula efectora en la destrucción celular
FasL	–	+++	+	Molécula efectora en la destrucción celular
CD122	+/–	++	++	Parte del receptor para IL-15 e IL-2
CD25	–	++	–	Parte del receptor para IL-2
CD127	++	–	+++	Parte del receptor para IL-7
Ly6C	+	+++	+++	Proteína unida a GPI
CXCR4	+	+	++	Receptor para la quimiocina CXCL12; controla la migración tisular
CCR5	+/–	++	Algunos +++	Receptor para quimiocinas CCL3 y CCL4; migración tisular

Figura 11-7 Comparación de proteínas que se expresan de modo diferencial en linfocitos T vírgenes, efectores y de memoria. GPI, glucosilfosfatidilinositol.

CD45 es una fosfatasa de tirosina involucrada en la señalización activada por antígeno de los receptores de linfocitos B y linfocitos T. Los linfocitos

T de memoria y vírgenes elaboran diferentes isoformas de la proteína CD45 por empalme de mRNA de CD45. Los linfocitos T vírgenes expresan sobre todo la isoforma CD45RA, que funciona mal con el complejo del receptor de linfocitos T y transduce señales débiles cuando el receptor de linfocitos T reconoce el antígeno específico. Los linfocitos T de memoria expresan CD45RO, que tiene un menor dominio extracelular que CD45RA, debido a que los tres exones que se deslizan fuera del mRNA de CD45RO. CD45RO interactúa bien con el complejo de receptor de linfocitos T y transduce señales fuertes cuando el receptor de linfocitos T reconoce al antígeno específico (figura 11-8).

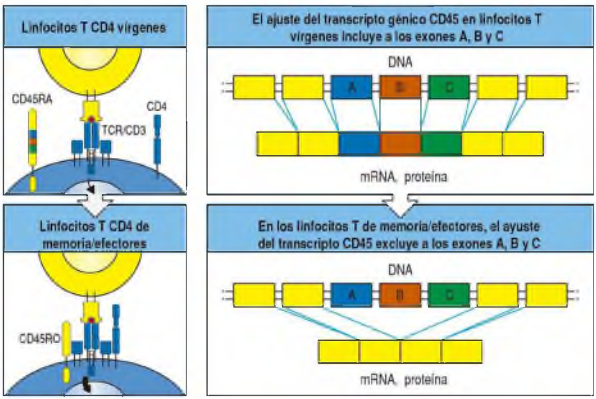


Figura 11-8 Los linfocitos T CD4 de memoria expresan una isoforma alterada de CD45 que funciona de forma más eficaz con el receptor y los correceptores de linfocitos T. CD45 es una fosfatasa de tirosina transmembrana que participa en la activación de linfocitos T y, mediante ajuste de mRNA diferencial, puede transformarse en dos isoformas, CD45RA y CD45RO, teniendo la primera un mayor dominio extracelular que la segunda. Los linfocitos T CD4 vírgenes sólo expresan CD45RA, los linfocitos T efectores expresan sobre todo CD45RO, y los linfocitos T de memoria expresan CD45RO (véase la figura 11-7). La ausencia de las secuencias codificadas por exones A, B, y C en CD45RO le permite asociarse tanto con el receptor de linfocitos T y el correceptor CD4 y mejorar la eficacia de la transducción de señal.

Los adultos sanos tienen alrededor de 10^{12} linfocitos T : T periféricos, lo

que comprende aproximadamente cifras iguales de linfocitos T vírgenes y linfocitos T de memoria. Los análisis de secuencia de los receptores de linfocitos T calculan que los linfocitos T vírgenes tienen 2.5×10^7 especificidades de antígeno, en tanto que los linfocitos T de memoria sólo tienen 1.5×10^5 especificidades de antígeno. La adquisición de memoria de linfocitos T para un patógeno significa que, en promedio, la cantidad de linfocitos T de memoria activados en la respuesta secundaria a un patógeno es cien veces mayor que la cantidad de linfocitos T vírgenes activados en la respuesta primaria. A diferencia que los linfocitos B vírgenes, los linfocitos T vírgenes pueden activarse en la respuesta secundaria. Sin embargo, su contribución es menor.

11-10 Los linfocitos T de memoria centrales y efectores reconocen patógenos en diferentes tejidos del cuerpo

Se han definido dos subseries de linfocitos T: **linfocitos T de memoria centrales (T_{CM})** y **linfocitos T de memoria efectores (T_{EM})**. Las dos subseries se distinguen por los tejidos en que residen y los tejidos en que responden al antígeno. Los linfocitos T de memoria centrales expresan L-selectina (CD62L) y el receptor de quimiocina CCR7, que les permite, al igual que los linfocitos T vírgenes, entrar a los órganos linfoides secundarios y ser activados por antígenos presentados por las células dendríticas. Antes de la activación, los linfocitos T de memoria centrales sólo presentan una función efectora limitada, pero tienen un umbral bajo para activación combinada, con un elevado potencial de producción de IL-2, proliferación celular y diferenciación en células efectoras.

Los linfocitos T de memoria efectores no circulan a través de los tejidos linfoides secundarios, debido a que carecen de L-selectina y CCR7. En lugar de ello expresan otros receptores de quimiocina, como CCR6, CCR4, CXCR3, y CCR5, que les permiten entrar a los tejidos no linfoides, lo que incluye tejidos mucosos y tejidos inflamados. Los linfocitos T de memoria efectores son heterogéneos y representan las subseries CD8 y T_H1, T_H2, y T_H17 de linfocitos efectores primarios. Al recorrer los tejidos periféricos, los linfocitos T de memoria efectores pueden responder de inmediato a una infección en su sitio de origen. Esta capacidad complementa la activación de los linfocitos T de memoria centrales en el tejido linfoide drenante, la cual es un proceso de activación más lento, pero genera más linfocitos T efectores (figura 11-9).

Linfocitos de memoria centrales (T_{CM})	Linfocitos de memoria efectores (T_{EM})
Positivos a L-selectina	Negativos a L-selectina
Positivos a CCR7	Negativos a CCR7
Circulan en los órganos linfoides	Circulan en los tejidos no linfoides
Similares a células troncales; pueden activarse por antígenos y citocinas	Ya están diferenciados; tienen concentraciones elevadas de moléculas efectoras

Figura 11-9 Diferencias entre los linfocitos T de memoria centrales y efectores.

11-11 En las infecciones virales, numerosos linfocitos T CD8 efectores dan origen a relativamente pocos linfocitos T de memoria

Durante la respuesta inmunitaria primaria a la infección viral se moviliza un vasto ejército de linfocitos T CD8 efectores específicos del virus. Cada linfocito T virgen activado por antígeno puede dar origen hasta a 50,000 linfocitos T citotóxicos, que después se activan para exterminar a todas las células infectadas por un virus. Después de la eliminación del virus, alrededor del 95% de los linfocitos T CD8 muere por apoptosis, dejando al 5% que constituye la población de linfocitos T CD8 de memoria. Estas células no se eligen al azar, sino que son aquellas que expresan el receptor IL-7. En cantidad, exceden a los linfocitos T CD8 vírgenes que contribuyeron a la respuesta primaria en 100 a 1000 veces, asegurando que en cualquier infección futura con el virus se enfrente con una fuerza avasalladora (figura 11-10).

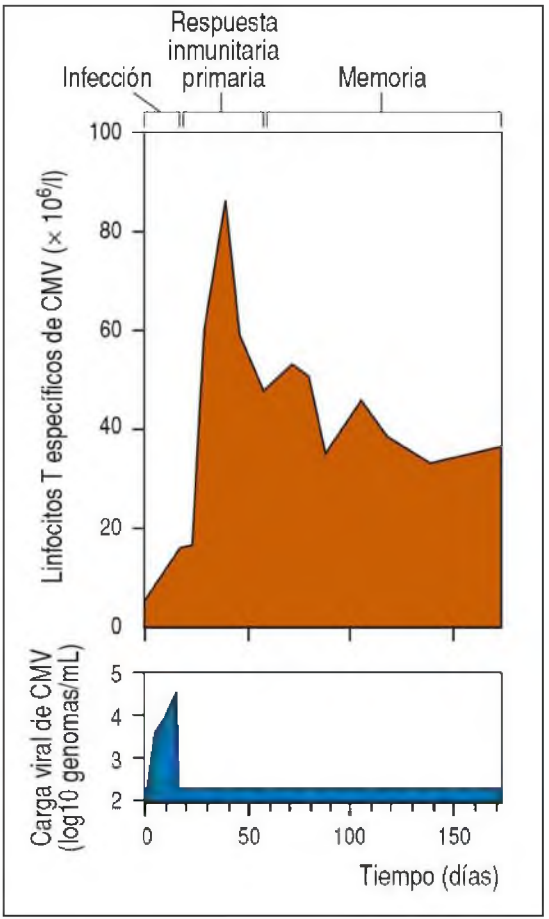

Respuesta inmunitaria primaria
Infección
Memoria
100
80
60
40
20
0
Linfocitos T específicos de CMV (× 10⁶/l)
5
4
3
2
Carga viral de CMV (log10 genomas/mL)
0
50
100
150
Tiempo (días)

Figura 11-10 Generación de linfocitos T de memoria durante la respuesta a una infección viral. Los citomegalovirus (CMV) son herpesvirus latentes que suelen estar durmientes, pero tienen episodios de activación que son suprimidos por la respuesta inmunitaria. Aquí se ilustra uno de estos episodios para un paciente portador de CMV sometido a tratamiento inmunosupresor para cáncer seguido de un trasplante de células troncales hematopoyéticas. El aumento en la carga viral que ocurre cuando el virus se reactiva (recuadro inferior) desencadena un aumento rápido en las cifras de linfocitos T CD8 efectores específicos de virus presentes en la sangre (recuadro superior). Esto decae una vez que se ha controlado el virus, dejando una concentración baja sostenida de linfocitos T de memoria longevos específicos del virus. Datos cortesía de G. Aubert.

11-12 La inhibición mediada por complejos inmunitarios de linfocitos B vírgenes se usa para prevenir la anemia hemolítica del neonato

La inhibición de los linfocitos B vírgenes por parte de los compuestos inmunitarios tiene un uso práctico al prevenir la anemia hemolítica del recién nacido, también llamada enfermedad hemolítica del recién nacido. Este síndrome afecta a las familias en las que el padre es positivo para el antígeno eritrocítico polimórfico llamado Rhesus D (RhD) y la madre es negativa. Durante el primer embarazo con un bebé RhD^+, los eritrocitos fetales cruzan la placenta y estimulan al sistema inmunitario de la madre para producir anticuerpos anti-RhD. Los anticuerpos producidos en esta respuesta primaria causan poco daño al feto, debido a que son sobre todo IgM de baja afinidad que no pueden cruzar la placenta (figura 11-11, recuadro izquierdo). Sin embargo, durante un segundo embarazo con un bebé RhD^+, los eritrocitos fetales vuelven a cruzar la placenta e inducir una respuesta secundaria a RhD. Esto produce anticuerpos más abundantes, que ahora consisten en IgG de alta afinidad que se transporta a través de la placenta por FcRn (véase la sección 9-14). Estos anticuerpos recubren los eritrocitos fetales y hacen que los eritrocitos opsonizadas se eliminen de la circulación por macrófagos en el bazo. Cuando nacen, estos bebés presentan anemia grave (figura 11-11, recuadro central), que puede conducir a otras complicaciones. La anemia hemolítica del recién nacido es más frecuente en caucásicos, entre los que 16% de las madres son RhD^- y 84% de los bebés son RhD^+, que entre las personas de África o Asia, entre quienes menos del 1% de la población es RhD^-.

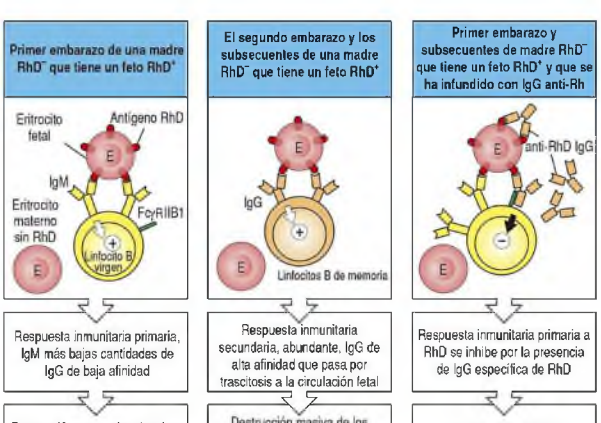


Figura 11-11 La inmunización pasiva con antígeno IgG anti-Rhesus D previene la anemia hemolítica del recién nacido. En poblaciones humanas, hasta 16% de los individuos carecen del antígeno eritrocítico RhD. Las madres Rh- que llevan fetos Rh+ están expuestas a los eritrocitos fetales y producen anticuerpos específicos de Rh que pasan a la circulación fetal y hacen que se destruyan los eritrocitos fetales. En un primer embarazo de este tipo, los anticuerpos producidos en la respuesta primaria sólo provocan daño menor a los eritrocitos fetales y nace un bebé sano (recuadro izquierdo). En un segundo embarazo hay una respuesta inmunitaria secundaria que produce anticuerpos que causan una destrucción masiva de los eritrocitos fetales y al nacer el bebé se encuentra anémico (recuadro central). Esta enfermedad puede prevenirse si en el primer embarazo, y los subsecuentes, se le administran a la madre anticuerpos anti-Rh humanos purificados antes de que ella establezca su propia respuesta. Los complejos inmunitarios de eritrocitos fetales recubiertos con IgG previenen una respuesta de linfocitos B primarios al antígeno Rh (recuadro derecho).

Para prevenir la anemia hemolítica del recién nacido, las mujeres RhD^- embarazadas que aún no han producido anticuerpos anti-RhD se les administra anticuerpo IgG anti-RhD humano purificado, también llamado RhoGAM, durante la semana 28 del embarazo. La cantidad de anticuerpos administrados es suficiente para recubrir todos los eritrocitos fetales que

cruzan la placenta para entrar a la circulación materna. Debido a que todos los antígenos RhD en la circulación materna se encuentran en forma de complejos con IgG humana, se previene la activación de los linfocitos B vírgenes específicos de RhD de la madre (figura 11-11, recuadro derecho). De hecho, el sistema inmunitario de la madre es engañado para responder a la exposición primaria al antígeno RhD como si fuera una exposición secundaria. En un lapso de tres días del nacimiento del bebé, se administra a la madre una segunda dosis de anticuerpo IgG anti RhD, debido a que durante el traumatismo del nacimiento habrá estado mucho más expuesta a las células sanguíneas del bebé. Esto protege a un embarazo futuro de adquirir anemia hemolítica del recién nacido.

Aunque la cantidad de anticuerpo anti-RhD administrada (300 μg) es superior a la que se requiere para recubrir los eritrocitos fetales en la circulación materna, casi ninguna parte de éste se transportará a través de la placenta y hacia la circulación fetal, donde podría dañar a los eritrocitos fetales. Esto se debe a que el anti-RhD está muy diluido por los casi 60 g de IgG en la circulación de la madre que no es específico del antígeno RhD.

11-13 En respuesta al virus de la gripe, la memoria inmunológica se erosiona de forma gradual

La supresión de la activación de los linfocitos B vírgenes que ocurre durante la respuesta secundaria a un patógeno es una buena estrategia para tratar con los patógenos conservados, como el virus de la viruela, que no cambia sus antígenos, pero tiene desventajas al confrontar a patógenos altamente mutables, como el virus de la gripe. Cada año surgen nuevas cepas de gripe que escapan a la inmunidad protectora por parte de la población humana. En estas cepas variantes, uno o más de los epítopos que son objetivo de los anticuerpos preexistentes se pierde. El haber puesto fin con éxito a la primera infección por gripe resulta en la elaboración de anticuerpos de alta afinidad contra múltiples epítopos de las proteínas del cápside viral. En conjunto, estos anticuerpos neutralizan al virus. Durante la segunda infección y subsecuentes, la respuesta de memoria limita la respuesta de anticuerpo a los epítopos compartidos por la cepa infecciosa y la cepa original. Con cada año que pasa, la persona está expuesta a virus de la influenza que tienen menos y menos epítopos a los que puede responder la memoria inmunológica. Esto permite que el virus escape de forma gradual a la inmunidad protectora de la persona y provoque una enfermedad cada vez más grave. Al mismo tiempo se evita que el sistema inmunitario de la persona active muchos de los linfocitos B vírgenes que son capaces de responder a los cambios en el virus. La huella que dejó la cepa original sólo se rompe con la infección por una cepa del virus de la gripe que carece de todos los epítopos del linfocito B de la cepa original (figura 11-12). Esta cepa producirá un caso florido de gripe y estimulará una respuesta primaria de linfocitos B dirigida contra la totalidad del complemento de los nuevos epítopos de la gripe. Este fenómeno, en el que la primera cepa de la gripe que infecta a una persona limita la respuesta futura a otras cepas se describe como el **pecado original antigénico**.

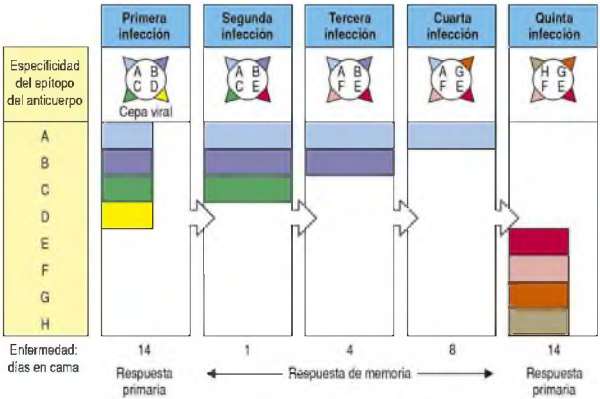


Figura 11-12 Los virus altamente mutables como el de la gripe escapan de forma gradual de la memoria inmunológica sin estimular una respuesta inmunitaria compensatoria. Aquí se muestran los antecedentes de infección gripal de una persona. La primera infección es con una cepa del virus de la gripe que provoca una respuesta primaria de anticuerpos a los epítopos virales A, B, C y D. Las siguientes cuatro infecciones son con virus que pierden de forma sucesiva epítopos del primer virus y en su lugar ganan los epítopos E, F, G y H. Con cada infección, la fuerza de la respuesta de memoria de la persona decae, pero no puede compensarse por una nueva respuesta primaria hasta que se pierden todos los epítopos de la cepa original en la quinta infección. Entonces, no se origina ninguna respuesta de memoria, ocurre la enfermedad y se establece una respuesta inmunitaria primaria contra todos los nuevos epítopos.

Resumen

La respuesta inmunitaria primaria a un patógeno abarca una primera fase de inmunidad innata y una segunda fase de inmunidad adaptativa. Cuando tiene éxito, la respuesta inmunitaria primaria sirve para tres fines: elimina la infección, fortalece de forma temporal las defensas para prevenir la reinfección y establece una memoria inmunológica duradera del patógeno. Esta memoria asegura que las infecciones subsecuentes con el mismo patógeno provocará una respuesta inmunitaria secundaria que es más rápida, más fuerte y eficaz que la respuesta primaria. Numerosos factores actúan con sinergia entre sí para lograr estas mejorías (figura 11-13). La memoria inmunológica está mediada por poblaciones longevas de plasmocitos de memoria que continúan durante la vida para producir pequeñas cantidades de anticuerpos específicos de patógeno de alta afinidad, y por poblaciones longevas de linfocitos B y linfocitos T de memoria específicos de patógenos. En la respuesta secundaria, los linfocitos y los mecanismos efectores de la inmunidad adaptativa se despliegan desde el principio de la infección y con mayor fuerza de lo que es posible en la respuesta primaria. A lo largo de la respuesta secundaria, la inmunidad innata funciona en conjunto con la inmunidad adaptativa, lo que disminuye tanto el tiempo que toma eliminar la infección como el daño colateral a los tejidos por la inflamación. Debido a la eficiencia y efectividad de la respuesta inmunitaria secundaria, la enfermedad causada por una segunda infección con un patógeno es más breve y menos intensa que la que se produce con la primera infección y a menudo es indetectable. En el curso de la respuesta secundaria se producen mejoras adicionales a la inmunidad específica del patógeno y la memoria, lo que disminuye la probabilidad de una futura infección por el patógeno.

Diferencias entre las respuestas inmunitarias primaria y secundaria	
Respuesta primaria	Respuesta secundaria
Un pequeño número de células específicas del patógeno responden al inicio	Un gran número de células específicas del patógeno responden de inmediato
Retrasos antes de que se produzcan los anticuerpos específicos del patógeno	Los anticuerpos específicos del patógeno ya están presentes
Los anticuerpos sin cambio de isotipo que tienen una mezcla de afinidades para el patógeno se producen al inicio	Los anticuerpos pasan por cambio del isotipo y tienen una alta afinidad para el patógeno
Umbral de activación alto	Umbral de activación más bajo
Retraso antes de que se generen linfocitos T efectores y sean capaces de entrar a los tejidos infectados	Los linfocitos T efectores están presentes y pueden entrar de inmediato a los tejidos infectados
La inmunidad innata trabaja sola hasta que se genera una respuesta adaptativa	Cooperación estrecha entre la inmunidad innata y la adaptativa desde el inicio

Figura 11-13 Diferencias entre las respuestas inmunitarias primaria y secundaria.

Vacunación para prevenir una enfermedad infecciosa

Esta parte del capítulo considera la **vacunación**, un procedimiento médico sistemático que proporciona a las personas una memoria inmunológica de un patógeno sin que hayan tenido que estar infectadas por el patógeno y sufrir la enfermedad que causa. Este "milagro" se logra al inmunizar a las personas con material no infeccioso, conocido como **vacuna**, que contiene los antígenos del patógeno. Por lo general se aplican dos o más inmunizaciones. La primera inmunización imita a la infección primaria con el patógeno y estimula la respuesta inmunitaria primaria. La segunda inmunización se administra más adelante y estimula la respuesta inmunitaria secundaria a la vacuna, y así sucesivamente para las inmunizaciones adicionales. Debido a la memoria inmunológica inducida por la vacunación, cualquier infección futura con el patógeno se elimina con rapidez antes de que pueda causar enfermedad. Para proteger tanto a los individuos como a las poblaciones de enfermedades infecciosas, es mejor vacunar a los niños pequeños. La vacunación ha protegido a miles de millones de personas contra las enfermedades infecciosas y es por mucho la manipulación más exitosa y usada con mayor frecuencia de la respuesta inmunitaria. Incluso se asegura que la vacunación ha salvado más vidas humanas que cualquier otro procedimiento médico.

La era moderna de vacunación inició en 1796 con el informe publicado por Edward Jenner sobre cómo el material de los animales infectados con virus vacunal, una enfermedad del ganado, podía usarse como una vacuna para proteger contra la viruela. Aunque el procedimiento de Jenner fue ampliamente aceptado, las vacunas para otras enfermedades no surgieron sino hasta bien entrado el siglo XIX. Fue entonces cuando los microorganismos se aislaron por primera vez, se cultivaron y se demostró que causaban enfermedades. Sobre todo por prueba y error, se desarrollaron métodos para inactivar a los patógenos o alterar su capacidad para provocar enfermedad, y estos microbios dañados se utilizaron como vacunas. A la larga, las vacunas se desarrollaron contra la mayoría de las enfermedades epidémicas que en el pasado asolaban a las poblaciones humanas en Europa Occidental y Norteamérica. Con el descubrimiento de los antibióticos a mediados del siglo XX comenzó a parecer que la combinación de las vacunas y los antibióticos resolvería los problemas de

las enfermedades infecciosas para siempre. Este optimismo pronto disminuyó por las dificultades encontradas para desarrollar vacunas eficaces para ciertas enfermedades, y el surgimiento de nuevos patógenos y de cepas de antiguos patógenos resistentes a los antibióticos. Sin embargo, la aplicación de una tecnología DNA recombinante y la secuenciación de los genomas de los patógenos ha abierto nuevos y emocionantes prospectos para elaborar vacunas.

11-14 La protección contra la viruela se logra mediante la inmunización con el menos peligroso virus vacunal

La primera vacuna de prescripción médica fue contra la viruela, una enfermedad viral caracterizada por un exantema de manchas que evolucionan a pústulas cargadas de virus que dejan cicatrices permanentes en los supervivientes. El exantema con frecuencia afecta la cara y la enfermedad se extiende sobre todo mediante contacto de cara a cara (véase la figura 1-1). Las primeras vacunas de hecho contenían un virus patógeno de la viruela; se elaboraban a partir de pústulas secas obtenidas por los médicos de los pacientes que experimentaban una forma leve de la enfermedad. Se administraban pequeñas cantidades de este material a personas sanas, incluyendo niños, ya sea por vía intranasal o intradérmica a través de un arañazo en el brazo –un procedimiento conocido como **variolación**, de la palabra **variola**, el término en latín que se asigna tanto a la pústula como a la enfermedad en sí misma. Aunque exitosa en muchos casos, la desventaja de la variolación era la frecuencia con la que producía viruela florida, lo que causó la muerte de aproximadamente uno de cada 100 vacunados. A pesar del riesgo, la variolación se usó ampliamente en el siglo XVIII debido a que la amenaza de la viruela era mucho mayor que la amenaza de la variolación. En esos momentos, la viruela mataba a uno de cada cuatro de los infectados y las epidemias ocurrían con regularidad. Por ejemplo, en Londres, más de la décima parte de las muertes se debía a viruela.

Hacia finales del siglo XVIII, la innovación de Jenner consistió en usar el virus vacunal relacionado como una vacuna para la viruela. El virus vacunal provoca infecciones muy leves en las personas, pero la inmunidad producida otorga protección eficaz contra la viruela y el virus vacunal debido a que los dos virus comparten antígenos (figura 11-14). En el siglo XIX, la vacuna de Jenner remplazó a la variolación y a la larga fue responsable de la erradicación de la viruela en el siglo XX. Las palabras vacuna y vacunación se derivan de *vaccus*, la palabra latina para vaca. Aunque el término vacunación se usó en alguna ocasión de forma específica en el contexto de la viruela, ahora se refiere ampliamente a cualquier inmunización intencionada que induce una inmunidad protectora contra una enfermedad.

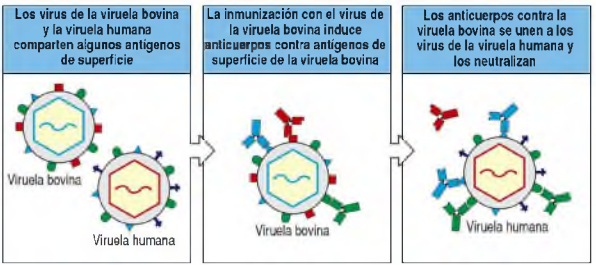


Figura 11-14 La vacunación con el virus de la viruela bovina induce anticuerpos neutralizantes que reaccionan con determinantes antigénicos compartidos por el virus de la viruela humana. Los determinantes antigénicos compartidos de la viruela bovina también inducen inmunidad protectora de linfocitos T contra la viruela (no se muestra).

11-15 La viruela es la única enfermedad infecciosa de los humanos que se ha erradicado a nivel mundial mediante la vacunación

La inmunización con el virus vacunal induce una inmunidad duradera (véase la figura 11-3) y resultó ser extremadamente eficaz contra la viruela, lo que condujo a la erradicación de la enfermedad en 1979. Después de eso, la inmunización de los niños contra la viruela comenzó a descontinuarse y la vacunación contra la viruela ya no es parte del esquema recomendado de vacunación en Estados Unidos (figura 11-15). La viruela es la única enfermedad infecciosa epidémica que hasta la fecha se ha erradicado a nivel global por la vacunación, lo que se consiguió mediante un programa internacional coordinado. Varias de las propiedades biológicas de la viruela también contribuyeron a este éxito, de las cuales aquí se consideran tres. Primero, la viruela evoluciona lentamente y se conservan sus epítopos antigénicos, de modo que la inmunidad adquirida como un lactante es eficaz contra la viruela si ésta lo infecta más adelante en la vida. Segundo, el virus vacunal es un virus vivo que establece una infección en el sitio de inyección en la piel, un tejido afectado por la infección natural de la viruela. Así, la estimulación de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa por el virus vacunal imita a la causada por la infección de la viruela y produce células de memoria que proporcionarán una defensa eficaz contra la viruela. La tercera propiedad útil de la viruela es que sólo infecta a los humanos, lo que significa que no hay reservorios del virus en otros animales. Una vez que la cadena de transmisión entre los humanos se ha roto, el virus no puede sobrevivir.

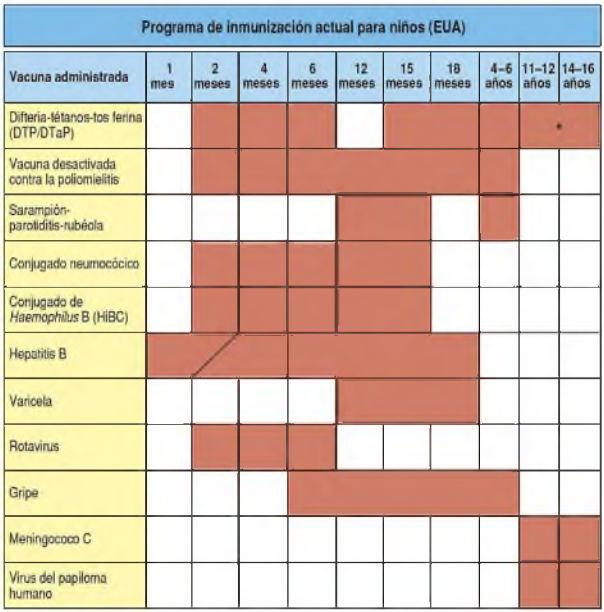


Figura 11-15 Programas de vacunación infantil en Estados Unidos. Cada barra roja denota un momento en el cual debe administrarse una dosis de vacuna. Las barras que abarcan varios meses indican un intervalo de tiempo en que la vacuna puede administrarse. DTaP, difteria, tétanos y una vacuna acelular contra la tos ferina. *Sólo toxoides de tétanos y difteria.

Un beneficio añadido de la vacunación contra la viruela fue la protección que otorgó contra otros virus exantemáticos, como el virus vacunal y de la viruela de los monos, que sí infectan a los humanos y causan enfermedad leve. En ausencia de una vacunación sistemática contra la viruela, la inmunidad de la población humana a otros virus exantemáticos comenzó a disminuir de forma constante, con el resultado de que la frecuencia de las infecciones humanas con virus vacunal y de la viruela de los monos comenzó a aumentar de forma constante. A la fecha, estos virus no

representan un problema obvio para la salud humana, pero se les da seguimiento para determinar si se vuelven más virulentos. Causa preocupación que esta progresión pueda conducir al "renacimiento" de un virus similar al de la viruela.

11-16 La mayoría de las vacunas virales se elaboran a partir de virus muertos o inactivados

Por desgracia, la estrategia de Jenner para la vacunación contra la viruela no puede aplicarse a la mayoría de los virus patógenos porque carecen de un pariente natural "seguro". La mayoría de las vacunas virales contienen el virus causal de la enfermedad, pero en una forma que no causa enfermedad grave. Un tipo de vacuna consiste de partículas virales que no se replican debido a que han recibido un tratamiento químico con formalina o un elemento físico como el calor o la radiación. A estas se les conoce como vacunas con virus muertos o inactivados. Las vacunas para la gripe y la rabia son de este tipo. Esta estrategia sólo funciona si el ácido nucleico viral puede inactivarse por completo y de forma confiable, y tiene la desventaja de que se producen grandes cantidades de virus patógeno en la fabricación de la vacuna.

Un segundo tipo de vacuna consiste en una forma mutante de virus vivo que crece de forma deficiente en las células humanas y ya no es patógeno para los humanos. Estas vacunas, llamadas **vacunas con virus vivos atenuados**, suelen provocar una mejor inmunidad protectora que las vacunas con virus muertos. Esto es porque el virus atenuado puede, hasta cierto punto, infectar a las células y replicarse, y por tanto imita a una infección real. La mayoría de las vacunas virales usadas a la fecha para proteger a los humanos son vacunas vivas atenuadas. Para atenuar un virus humano patógeno, se cultiva en células de otra especie animal. Estas condiciones requieren de una variedad de virus que crece más rápido en las células no humanas, convirtiéndose en el proceso menos adecuado para crecer en las células humanas (figura 11-16). Las vacunas contra el sarampión, las paperas y la fiebre amarilla contienen virus vivos atenuados. Las cepas virales atenuadas también pueden surgir de forma natural. A medida que una infección viral pasa a través de una población humana, el virus puede diversificarse por mutación, produciendo en ocasiones una cepa con patogenicidad reducida. Estos virus vivos naturales atenuados son candidatos adecuados para las vacunas y una de estas cepas de poliovirus (la cepa 2) es parte de la vacuna oral para la polio.

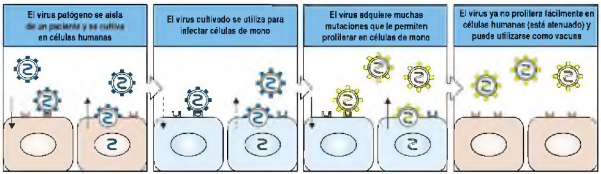


Figura 11-16 Los virus atenuados se seleccionan cultivando virus humanos en células no humanas. Para producir un virus atenuado, primero debe aislársele cultivándolo en células humanas. Esto en sí causa alguna atenuación; por ejemplo, la vacuna de la rubéola se produjo de esta manera. Sin embargo, por lo general el virus se cultiva después en células de una especie distinta, como un mono, hasta que se ha adaptado por completo a esas células y sólo prolifera de modo deficiente en células humanas. La adaptación es resultado de mutación, por lo general una serie de varias mutaciones puntuales. Suele ser difícil determinar cuáles de las mutaciones en el genoma de una cepa viral atenuada son críticas para la atenuación. Un virus atenuado prolifera de modo deficiente en el huésped humano, donde produce inmunidad pero no enfermedad.

11-17 Tanto las vacunas inactivadas como vivas atenuadas protegen contra los poliovirus

Aunque menos del 1% de las infecciones con poliovirus provocan enfermedad, producen una parálisis variable denominada poliomielitis o parálisis infantil que puede matar o invalidar a los individuos afectados, que son sobre todo niños. La poliomielitis fue una importante enfermedad epidémica en el siglo XX y particularmente frecuente en Estados Unidos, donde la peor epidemia registrada se registró en 1952. En tanto que la viruela se transmite por contacto de cara a cara, el poliovirus se transmite por la vía fecal-oral, lo que condujo a que varios brotes de la enfermedad se relacionaran con los baños comunales en las albercas públicas. El virus infecta las superficies mucosas, lo que indica que una vacuna oral sería superior a una vacuna inyectada por vía intradérmica. Sin embargo, uno de los retos para suministrar una vacuna oral es prevenir su degradación en el intestino antes de que pueda infectar el epitelio intestinal. La primera vacuna contra la polio (la vacuna de Salk) se aprobó en 1955; contenía virus muertos de las tres cepas principales y se inyectaba en la piel. Debido a que contenía tres poliovirus diferentes, se decía que la vacuna era trivalente. Para 1963 comenzó a usarse una vacuna oral con virus vivos atenuados, también trivalente (la vacuna de Sabin). Debido a que esta vacuna oral trivalente para polio (TVOP) proporcionó una mejor protección y fue más fácil de administrar, comenzó a remplazar a la vacuna con virus muerto. Juntas, las dos vacunas lograron una impresionante reducción en la incidencia de la polio en Estados Unidos, donde el último caso registrado fue en 1979 (figura 11-17). La Iniciativa Global de Erradicación de la Polio comenzó en 1988, cuando la polio era endémica en 125 países y causaba parálisis en 350,000 niños cada año. Para el año 2000, el número de casos de polio se redujo en 99%, pero desde entonces la disminución ha avanzado poco, aunque el poliovirus endémico se ha eliminado de todos los países en el mundo, excepto en Nigeria, Pakistán y Afganistán. Debido a que el poliovirus aún persiste en estos países y es altamente contagioso, niños de otros países siguen vacunándose contra la polio (véase la figura 11-15). Al igual que la viruela, el poliovirus sólo infecta a los humanos, de modo que si se elimina por completo de la especie humana, el virus se extinguirá en la naturaleza y se restringirá a los laboratorios de investigación.

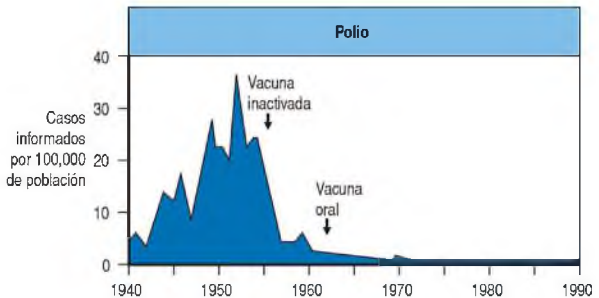


Figura 11-17 Una campaña de vacunación exitosa. La poliomielitis prácticamente se ha eliminado de Estados Unidos, como se muestra en la gráfica. La flecha indica cuándo inició la campaña de vacunación. Debido a que el virus de la polio no se ha erradicado a nivel mundial y a que el volumen de viajes internacionales es elevado, la inmunización debe mantenerse en gran parte de la población para prevenir una recurrencia de la enfermedad epidémica.

11-18 La vacunación puede causar enfermedad de forma inadvertida

Poco después de que la vacuna contra la polio de Salk se introdujo en 1955, hubo un brote de polio en 94 personas que habían recibido la vacuna y entre 166 de sus familiares y amigos. El desastre provocó que la vacunación contra la polio en Estados Unidos se suspendiera de inmediato durante varios meses mientras se investigaba su causa. Las infecciones pudieron rastrearse hasta un fabricante y dos lotes de la vacuna que contenían el virus patógeno que no se había inactivado de forma apropiada. Así, la vacunación había infectado a 94 personas con poliovirus patógenos y habían transmitido la enfermedad a otras 70 personas no vacunadas.

Después de su introducción y uso extendido, se encontró que la vacuna de Sabin inducía la enfermedad en tres personas por millón vacunados. Estas infecciones son causadas por la cepa 3, una de las tres cepas de polio vivo atenuado que constituyen TVOP. Las tres cepas son necesarias para proporcionar una protección adecuada contra el rango natural de variantes de poliovirus. Considerando sólo las cifras, la inclusión de la cepa 3 en la vacuna previene muchos más casos de enfermedad de los que causa. Aunque el virus de la cepa 3 atenuada difiere de la cepa patógena natural de polio en 10 sustituciones de nucleótido, una mutación de vuelta a su estado previo en sólo una de estas posiciones es suficiente para que la cepa 3 se revierta y se vuelva patógena. Una mutación de este tipo en el genoma viral puede ocurrir durante la elaboración de la vacuna, cuando debe detectarse durante el control de calidad y eliminarse, o después de la vacunación, cuando el virus se replica en las personas vacunadas.

En los países en que se ha erradicado el poliovirus y los únicos casos de la enfermedad son causados por la vacunación a menudo hay un mayor miedo a la vacunación que a la enfermedad. Por este motivo existe una presión social considerable para mejorar la vacuna de la polio y algunos padres y comunidades se niegan a vacunar a sus hijos. Una forma de reducir la exposición a la cepa 3 es usar una vacuna de polio inactivada (IPV) para la primera inmunización y después seguirla con TVOP para la segunda inmunización, y otras subsecuentes. De esta forma, la inmunización primaria no puede conducir a infección y los anticuerpos específicos de la cepa 3 producidos en la primera respuesta ayudarán a prevenir la infección por cualquier reversión de la cepa 3 en

inmunizaciones subsecuentes. Debido al índice de reversión, en Estados Unidos la TVOP ya no se recomienda para vacunación sistemática y la vacuna de elección ahora es IPV (véase la figura 11-15).

En 2007, la población del norte de Nigeria experimentó uno de los mayores brotes de polio registrados por una cepa de vacuna. A lo largo de un periodo de dos años, 69 niños resultaron con parálisis como resultado de la vacunación. En los tres países en que la polio sigue siendo endémica, episodios como éste han exacerbado el miedo del público y la desconfianza ante la vacunación, así como a las personas que administran la vacuna. Los extremistas políticos han explotado esta situación e incluso asesinaron a 30 trabajadores de la polio en Pakistán y Nigeria durante 2013. Aunque Siria ha estado libre de polio desde 1999, los problemas sociales causados por la guerra civil llevaron a menores índices de vacunación y a un brote de 10 casos de polio en 2013 entre lactantes menores de dos años de edad. En estos ambientes tan volátiles el virus florece, reduciendo la probabilidad de que la polio se erradique de forma global en el futuro próximo.

11-19 Las subunidades de vacuna están elaboradas a partir de los componentes más antigénicos de un patógeno

En la respuesta inmunitaria al virus de la hepatitis B (HBV) se elaboran anticuerpos protectores y neutralizantes contra la proteína de superficie del virus, también conocida como antígeno de superficie del HBV. Los hepatocitos de los pacientes infectados con HBV secretan la proteína de superficie hacia la sangre en forma de partículas diminutas. La primera versión de la vacuna contra la hepatitis B contenía una proteína de superficie purificada del plasma de las personas infectadas con HBV. Debido a que sólo un componente o subunidad del virus se usa para la vacunación, este tipo de vacuna se conoce como **vacuna de subunidad**. Al purificar las partículas antigénicas, la mayor preocupación era que había que retirar por completo las partículas infecciosas de HBV. De no ser así, la vacunación podía infectar a las personas con el virus y contagiarles la enfermedad, en lugar de funcionar para su objetivo original de protegerlos en su contra.

Esta preocupación y el beneficio demostrado de la vacuna para prevenir enfermedad hepática que puede amenazar la vida, llevaron a que la vacuna de subunidad de HBV fuera una de las primeras vacunas elaboradas usando tecnología de DNA recombinante. Elaborar la vacuna de esta forma no involucró partículas virales y evitó cualquier contacto con ellas. El gen que codifica el antígeno de superficie de HBV se insertó en el genoma de la levadura para hornear. La levadura recombinante se cultivó entonces en cultivos masivos, a partir de los cuales se purificó la proteína de superficie en grandes cantidades. La vacuna se introdujo en 1986 y proporciona inmunidad protectora contra la infección por HBV en aproximadamente el 85% de las personas vacunadas.

11-20 La invención de las vacunas contra rotavirus tomó al menos 30 años de investigación y desarrollo

El rotavirus se descubrió en 1973 y se ha demostrado que es causal importante de diarrea grave en la infancia. Casi todos los niños están expuestos al rotavirus y la enfermedad que causa es responsable de más de dos millones de visitas al hospital y de 610,000 muertes por año en todo el mundo (figura 11-18). Los esfuerzos para elaborar una vacuna iniciaron poco después del descubrimiento del virus, pero pasaron más de 30 años para que se desarrollaran vacunas que fueran tanto eficaces como aceptables. Hoy se dispone de dos tipos de ellas. En el camino se descubrieron vacunas promisorias que demostraron ser o demasiado débiles o demasiado fuertes, o bien con probabilidades de producir efectos adversos inaceptables.

Mortalidad infantil anual por infección con rotavirus	
País	Muertes anuales (2008)
India	99,000
Nigeria	41,000
Pakistán	39,000
República Democrática del Congo	33,000
Etiopía	28,000
Afganistán	25,000
Uganda	11,000
Bangladesh	10,000
Indonesia	10,000
Angola	9,000

Figura 11-18 Mortalidad infantil por rotavirus en los 10 países más afectados. Fuente: muertes estimadas por rotavirus para niños menores de 5 años de edad: 2008 (Organización Mundial de la Salud, 2013).

El genoma del rotavirus consiste de 11 moléculas de RNA bicatenario. Las proteínas de recubrimiento viral, llamadas VP4 y VP7 son los principales objetivos para los anticuerpos neutralizantes. Los rotavirus pasan por

mutación frecuente, siendo VP4 y VP7 proteínas variables que definen diferentes serotipos virales. Estos serotipos se diversifican aún más por la reasignación de los 11 segmentos genómicos. Aunque hay 42 variantes naturales del rotavirus, sólo cinco de ellas son responsables del 90% de la enfermedad, y ambas vacunas incorporan antígenos de estas cepas comunes. La vacuna Rotarix incluye a un rotavirus humano atenuado que tiene variantes VP4 y VP7 comunes. En la tradición de Jenner, la vacuna RotaTeq contiene una mezcla de cinco rotavirus del ganado que no son patógenos para humanos, la cual se ha sometido a ingeniería genética para expresar una glucoproteína VP4 y VP7 humana diferente (figura 11-9). Estas vacunas proporcionan una protección de 85 a 98% contra la diarrea grave por rotavirus. Al igual que la vacuna oral contra el poliovirus, pueden elaborarse sin biotecnología elaborada mediante la simple multiplicación en un cultivo tisular y se transfieren con facilidad a países más pobres, donde se registra la mayor frecuencia de mortalidad por infección causada por rotavirus (véase la figura 11-18).

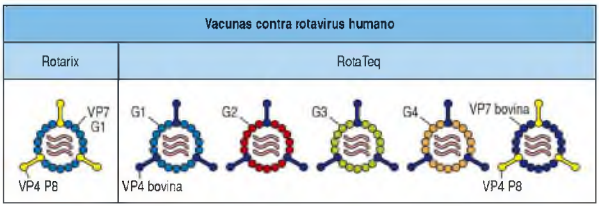


Figura 11-19 Dos vacunas eficaces contra el rotavirus. La vacuna Rotarix® (recuadro izquierdo) es un rotavirus humano atenuado que tiene variantes P8 y G1 comunes de las glucoproteínas VP4 y VP7, respectivamente. La vacuna RotaTeq® se basa en un rotavirus bovino que no es patógeno para el ser humano. La vacuna consta de cinco cepas virales, cuatro que expresan diferentes variantes VP7 humanas (G1, G2, G3 y G4) y VP4 bovina, y una que expresa VP7 y la variante P8 humana de VP4. Los componentes bovinos se indican en púrpura.

11-21 Las vacunas bacterianas se elaboran a partir de bacterias completas, toxinas secretadas o polisacáridos capsulares

El desarrollo de las vacunas contra patógenos bacterianos usó estrategias similares a las delineadas en la sección anterior para los virus. Aunque muy solicitadas, las vacunas bacterianas vivas atenuadas son escasas. La primera que se elaboró, y la que se usa con mayor frecuencia, es la vacuna contra la tuberculosis. La cepa del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) usada en la vacuna no es patógena para los humanos sanos y se derivó de una cepa bovina de *Mycobacterium bovis*. La eficacia de la vacuna varía en la población humana y aunque se aplica de forma sistemática a niños en algunos países de Europa, la BCG nunca se ha usado en Estados Unidos. En fechas más recientes, se han introducido vacunas vivas atenuadas contra especies de *Salmonella* tanto para uso médico como veterinario. Una cepa atenuada de *Salmonella typhi*, la bacteria que causa fiebre tifoidea, se elaboró mediante mutagénesis y selección para la pérdida de un lipopolisacárido necesario para su patogenia. En esta cepa de vacuna, una enzima necesaria para la síntesis de lipopolisacáridos está defectuosa.

Algunas enfermedades bacterianas son causadas por completo por los efectos de las proteínas tóxicas secretadas por las bacterias. Las dos más importantes de éstas son la difteria causada por la **toxina diftérica** de *Corynebacterium diphtheriae*, y tétanos, causada por la **toxina tetánica** de *Clostridium tetani*. Para evitar contraer estas enfermedades, los individuos infectados deben tener reservas de anticuerpos neutralizantes de alta afinidad que se unen de forma irreversible a la toxina e inhiben su actividad tóxica. En presencia de estos anticuerpos, las moléculas de las toxinas se neutralizan de inmediato a la secreción, antes de que puedan influir sobre la conducta de las células humanas y causar enfermedad (véase la sección 9-16). Estas vacunas se elaboran al purificar la toxina y tratarla con formalina para destruir su actividad tóxica. Las proteínas inactivadas, llamadas **toxoides**, retienen suficiente actividad antigénica para proporcionar protección contra la enfermedad. Las vacunas contra difteria y tétanos son por tanto comparables con las vacunas de subunidad viral.

Muchas bacterias patógenas tienen una cápsula externa compuesta de polisacáridos que definen antígenos específicos de especie y específicos de

cepa. Para estas bacterias encapsuladas, que incluyen neumococos (*Streptococcus pneumoniae*), salmonelas, meningococos (*Neisseria meningitidis*), *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Bacteroides fragilis*, la cápsula determina tanto la patogenicidad como la antigenicidad del microorganismo. En particular, la cápsula evita la fijación del complemento por una vía alterna. Sólo cuando los anticuerpos se han unido a la cápsula es que la fijación de complemento conduce a la eliminación de la bacteria. En consecuencia, el objetivo de la vacunación contra estas bacterias es producir anticuerpos de fijación al complemento que se unen a la cápsula.

11-22 Las vacunas conjugadas permiten la producción de anticuerpos de alta afinidad contra antígenos carbohidratos

Durante la década de 1990 hubo una epidemia de meningitis en Europa y Norteamérica que fue causada por una forma hipervirulenta del serogrupo C de *N. meningitidis*. La bacteria coloniza a la mayoría de las personas sin causar efectos dañinos, pero en algunos individuos invade la sangre y el cerebro, provocando una enfermedad que puede ser letal o provocar daño permanente en los órganos y tejidos. La enfermedad afecta sobre todo a niños pequeños alrededor de los dos años de edad y a los adolescentes entre 15 y 19 años. La protección contra la infección la otorgan los anticuerpos IgG de alta afinidad que se unen a los polisacáridos en la superficie externa de la cápsula y desencadenan una eliminación de las bacterias mediada por complemento. Al momento de la epidemia, la vacuna existente se elaboró a partir de polisacárido bacteriano purificado. Sin embargo, era ineficaz para proteger a los lactantes, ya que sólo estimulaba una respuesta débil de los linfocitos B independiente de linfocitos T que daba origen a anticuerpos IgM de baja afinidad y sin linfocitos B de memoria (véase la sección 9-3).

El problema fundamental con la vacuna de polisacáridos fue su incapacidad para estimular una respuesta de linfocitos CD4 T_{FH}, pues no contenía ninguna fuente de epítopos peptídicos para la presentación de las moléculas MHC clase II a los linfocitos T CD4 vírgenes. La apreciación del principio inmunológico que elaborar anticuerpos IgG de alta afinidad requiere del reconocimiento del antígeno inmunizante por parte tanto de los linfocitos B como de los linfocitos T (véase la sección 8-19) llevó a la invención de una vacuna conjugada en que diferentes epítopos reconocidos por los linfocitos B y los linfocitos T tienen un enlace sintético entre sí (figura 11-20). Se produjeron vacunas eficaces contra *N. meningitidis* al conjugar el polisacárido bacteriano ya sea al toxoide tetánico o al diftérico. Estas formas inactivas de las proteínas bacterianas tóxicas ya se usaban en las vacunas contra el tétanos y la difteria y se sabe que estimulan potentes respuestas IgG neutralizantes. Con la inmunización, las células dendríticas procesan la vacuna y presentan péptidos derivados de toxoide a los linfocitos T CD4 vírgenes, que se activan y diferencian en linfocitos T_{FH}. Los linfocitos B vírgenes específicos para epítopos del polisacárido

bacteriano endocitan el conjugado intacto y después de procesar el toxoide presentan sus antígenos peptídicos a los linfocitos T_{FH} activados específicos de toxoide. Esta interacción lleva a la activación de linfocitos B, lo que conduce a una reacción de centro germinal y a la producción de anticuerpos IgG neutralizantes de alta afinidad contra el polisacárido bacteriano y el desarrollo de memoria inmunológica (véase la figura 11-20). En el año en que inició la vacunación con el conjugado (1998/1999) en el Reino Unido, hubo 411 infecciones diagnosticadas con el serogrupo C hipervirulento de *N. meningitidis* y 32 muertes entre niños de 10 años de edad o menores. En el noveno año del programa de vacunación (2007/2008) hubo sólo cuatro infecciones y ninguna muerte. Se obtuvo un éxito similar con vacunas conjugadas contra otras dos especies patógenas de bacterias encapsuladas: *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.

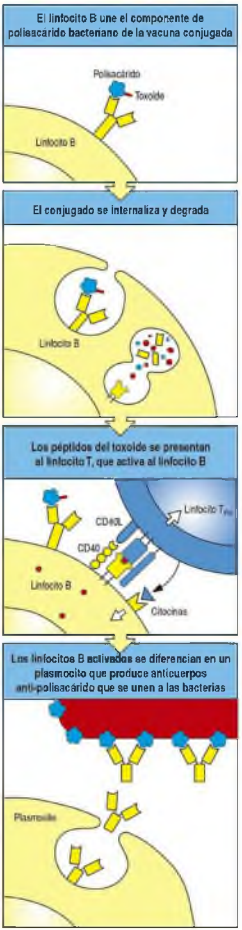

El linfocito B une el componente de polisacárido bacteriano de la vacuna conjugada
Polisacárido
Toxoide
Linfocito B
El conjugado se internaliza y degrada
Linfocito B
Los péptidos del toxoide se presentan al linfocito T, que activa al linfocito B
Linfocito T_{HE}
CD40L
CD40
Linfocito B
Citocinas
Los linfocitos B activados se diferencian en un plasmocito que produce anticuerpos anti-polisacárido que se unen a las bacterias
Plasmocito

Figura 11-20 Los complejos moleculares reconocidos tanto por linfocitos B como linfocitos T constituyen vacunas eficaces. El primer recuadro muestra una inmunoglobulina de superficie de un linfocito B virgen uniéndose a un epítopo de carbohidrato en una vacuna compuesta de polisacárido de *Haemophilus* (azul) conjugado con un toxoide tetánico (rojo), una proteína. Esto resulta en endocitosis mediada por el receptor del conjugado y su degradación en los endosomas y lisosomas, como se muestra en el segundo recuadro. Los péptidos derivados de la degradación de la parte del toxoide tetánico del conjugado se unen por moléculas MHC clase II y se presentan en la superficie del linfocito B. En el tercer recuadro, el receptor de un linfocito T_{FH} reconoce el complejo péptido:MHC. Esto induce al linfocito T a secretar citocinas que activan al linfocito B para diferenciarse en plasmocitos, que producen anticuerpos protectores contra el polisacárido de *Haemophilus* (cuarto recuadro).

11-23 Se añaden adyuvantes a las vacunas para activar y promover la respuesta al antígeno

Las vacunas que contienen microorganismos atenuados o inactivados son capaces de estimular las respuestas inmunitarias innata y adaptativa a un patógeno, siendo ambas necesarias para generar una reserva adecuada de células de memoria. Las vacunas de subunidad y conjugadas que consisten de una o unas cuantas proteínas purificadas no activan la respuesta inmunitaria innata porque no son detectadas por los receptores tipo Toll y los otros receptores de la inmunidad innata que reconocen a las macromoléculas distintivas de los patógenos microbianos (véase la sección 3-2). Para que estas vacunas funcionen requieren de otro componente conocido como **adyuvante**, una palabra que significa ayudante, el cual sirve para desencadenar la respuesta inmunitaria innata y establecer un estado de inflamación en el sitio de vacunación. La inflamación es necesaria para iniciar una respuesta inmunitaria adaptativa contra los antígenos en la vacuna.

La vacuna DTP se administra ampliamente y proporciona protección contra tres enfermedades bacterianas: difteria, tétanos y tosferina causadas por *Bordetella pertussis* (véase la figura 11-15). Los componentes de la vacuna son el toxoide diftérico, el toxoide tetánico y la bacteria de *B. pertussis* inactivada. DTP es un ejemplo de una vacuna de combinación que proporciona protección contra más de un microorganismo patógeno y una enfermedad. Las bacterias en la vacuna tienen dos funciones. Una función es ser el adyuvante que desencadena la respuesta inmunitaria innata; la otra es proporcionar los antígenos que estimularán una respuesta inmunitaria adaptativa específica contra *B. pertussis*. La inflamación inducida por las bacterias proporciona el ambiente en que también se producen respuestas inmunitarias adaptativas fuertes contra los toxoides diftéricos y tetánicos.

Aunque las investigaciones en animales experimentales identificaron una variedad de adyuvantes potentes, ninguno de ellos se usan en vacunas humanas debido a su toxicidad. En 1924, el alumbre, una forma de hidróxido de aluminio, fue aprobado para su uso en vacunas humanas; durante 73 años fue la única opción. Aunque el alumbre es seguro, no es un adyuvante potente, como puede apreciarse en el desempeño de las vacunas que contienen toxoides diftérico y tetánico como antígeno y alumbre como adyuvante. Estas vacunas DT resultaron ser

significativamente menos protectoras que la vacuna DTP. La aprobación en 1997 del adyuvante de aceite en agua MF59 inició una nueva era en la investigación y el desarrollo de adyuvantes, una era impulsada por el conocimiento de los mecanismos por medio de los cuales los adyuvantes activan la respuesta inmunitaria innata. Desde 1997, tres adyuvantes adicionales han recibido su aprobación para usarse en vacunas humanas y otros están en desarrollo (figura 11-21). La estrategia subyacente es utilizar los componentes microbianos reconocidos por los receptores tipo Toll como el ingrediente activo del adyuvante, o las pequeñas moléculas que simulan su acción.

Adyuvante				
Año de autorización	**Nombre**	**Clase**	**Contenidos**	**En vacunas contra**
1924	Alumbre	Sal mineral	Fosfato o hidróxido de aluminio	Muchas enfermedades infecciosas
1997	MF59	Emulsión de aceite en agua	Escualeno, polisorbato 80, trioleato de sorbitán	Gripe
2000	Virosomas	Liposomas	Lípidos, hemaglutinina	Gripe, hepatitis A
2005	AS04	Agonista TLR4 absorbido por alumbre	Hidróxido de aluminio, monofosforil lípido A	Hepatitis B, papiloma humano
2009	AS03	Emulsión de aceite en agua	Escualeno, polisorbato 80, tocoferol a	Gripe
En desarrollo	CpG 7909	Agonista TLR9	Nucleótidos CpG	
	Imidazoquinolinas	Agonista TLR7 y TLR8	Moléculas pequeñas	
	PolyIC	Agonista TLR3	Análogos de RNA bicatenario	
	Pam3Cys	Agonista TLR2	Lipopéptido	
	Flagelina	Agonista TLR5	Proteína bacteriana enlazada con un antígeno	

Figura 11-21 Algunos adyuvantes autorizados para usarse en las vacunas humanas.

11-24 Las secuencias genómicas de los patógenos humanos han abierto nuevos caminos para elaborar vacunas

La estrategia científica original para el desarrollo de vacunas consistió de tres pasos: primero, aislar e identificar el microorganismo patógeno; segundo, inactivar la virulencia del patógeno al tiempo que se conserva su inmunogenicidad; y tercero, inyectar el patógeno inactivado en animales experimentales como un preludio a hacer lo mismo en sujetos humanos. Estos tres principios de "aislar, inactivar e inyectar", invocados por primera vez por Luis Pasteur, llevó al descubrimiento durante 1885-1950 de la mayoría de las vacunas que son de uso común a la fecha. De forma subsecuente, este abordaje empírico al desarrollo de las vacunas resultó menos productivo. A lo largo de los últimos 40 años han surgido nuevas estrategias de descubrimiento de vacunas. Estos abordajes incluyen diseño racional y se han vuelto posible por los avances técnicos del DNA recombinante, secuencia genómica y determinación de la estructura macromolecular, en combinación con un mayor conocimiento sobre cómo funciona el sistema inmunitario para responder a los patógenos y recordarlos.

La secuenciación genómica de los patógenos humanos ha descubierto muchos genes no anticipados que no se habían encontrado en estudios previos de la fisiología y virulencia de los patógenos. Las secuencias de proteínas codificadas ofrecen pistas sobre su ubicación en la célula, su función y la probabilidad de que sean un blanco para los anticuerpos protectores. Un buen ejemplo es *N. meningitidis* del serogrupo B. En 2000, 29 genes antes desconocidos se identificaron en el mismo genoma secuenciado de esta bacteria que puede codificar blancos antigénicos para una respuesta protectora de anticuerpos. El análisis de estos tres antígenos superiores identificados que se combinaron para elaborar Bexsero, una vacuna contra meningitis B que se aprobó para su uso en Europa en 2013. Las tres proteínas antigénicas –la proteína de unión a heparina de *Neisseria*, de adhesión A de *N. meningitidis* (Nad A), y proteína de unión a factor H (fHbp) - funcionan para aumentar la virulencia de la bacteria. Como ejemplo, consideraremos a fHbp, una lipoproteína expresada en la superficie de la bacteria. Como su nombre lo indica, fHbp se une con el factor H, un inhibidor de la vía alternativa de la activación del complemento (véase la sección 2.5). Al recubrir su superficie externa con

este inhibidor, la bacteria evita la activación del complemento en su propia superficie y así impide ser sometida a lisis por los componentes terminales del complemento (figura 11-22). Al recubrir su superficie con una proteína humana, la bacteria también evita que se establezca una respuesta de anticuerpos contra sus propios antígenos capsulares. Una evidencia sorprendente de la coevolución de los humanos y *N. meningitidis* es que fHbp humano no se une al factor H de la rata o el ratón. La invención y el desarrollo de la vacuna Bexsero condujeron a un nuevo conocimiento de la fisiología del patógeno y su explotación del sistema inmunitario humano. En contraste, los abordajes tradicionales al desarrollo de la vacuna se informaron e impulsaron por el conocimiento preexistente de la fisiología del patógeno. Debido a esta diferencia, el abordaje moderno se ha denominado **vacunología inversa.**

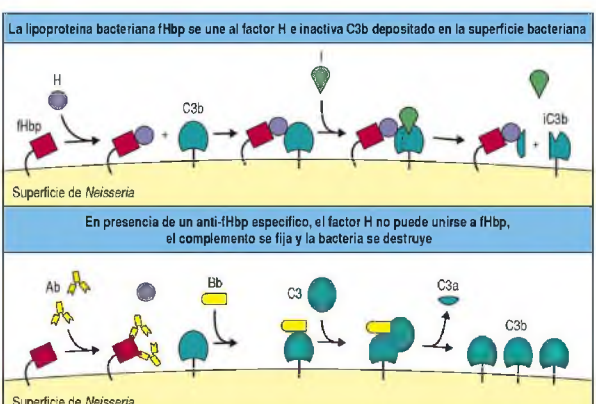


Figura 11-22 La vacunación con proteína de unión-factor H de *Neisseria* (fHbp) previene que la infección se afiance. El recuadro superior muestra como *Neisseria* usa fHbp para prevenir la fijación del complemento en su superficie. fHbp es una lipoproteína de superficie que se une al factor H y lo usa para inactivar cualquier C3b depositado en la superficie bacteriana. La inactivación incluye al factor I, que escinde C3b para dar origen a iC3b. Esto evita la formación del complejo ataque-membrana y la lisis de *Neisseria.* El recuadro inferior muestra cómo la inmunización con la vacuna Bexsero, que contiene fHbp, contrarresta esta evasión. La vacunación genera anticuerpos IgG de alta afinidad contra fHbp que recubren su sitio de unión para factor H en fHbp y previene su interferencia con la activación del complemento por la vía alternativa. El recubrimiento de la bacteria con IgG anti-fHbp también activa la vía clásica (no se muestra).

11-25 El siempre cambiante virus de la gripe requiere una nueva vacuna cada año

Debido a que la gripe es un virus RNA, la replicación de su genoma es más propensa a errores que la replicación de virus de DNA como el de la viruela y el sarampión. Los errores generan una diversidad de virus mutantes, que permiten que la gripe evada la inmunidad humana; como resultado, nuevas cepas de influenza se diseminan por la población humana cada año. En consecuencia, la memoria inmunológica de una infección de gripe decae con rapidez, teniendo una vida eficaz de sólo unos cuantos años (véase la sección 11-13). Los blancos principales para los anticuerpos neutralizantes son las glucoproteínas de superficie hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) que permiten que el virus se una a las células del epitelio respiratorio y las infecten. Los buenos anticuerpos neutralizantes bloquean la infección viral, previenen la replicación del virus y se dirigen a las partículas virales para la fagocitosis. Cada invierno, las nuevas cepas emergentes del virus presentan diferencias de secuencia de las cepas del año previo en la hemaglutinina, la neuraminidasa, o ambas. Debido a estas diferencias, cada año ocurren varios cientos de millones de casos de gripe, lo que causa alrededor de 250,000 muertes, siendo los niños y los ancianos los más afectados. Para contrarrestar los cambios evolutivos de la gripe, la Organización Mundial de la Salud (OMS) coordina un programa para identificar las cepas epidémicas de cada año y enviarlas a los fabricantes de vacunas. En algunas universidades, incluida la universidad de Stanford, donde grandes segmentos de la población son o jóvenes o viejos, la universidad otorga de forma voluntaria una "vacuna para la gripe" anual a cualquier estudiante, maestro o empleado que desee una. Mediante este método, la memoria inmunológica colectiva de la influenza se refresca cada año.

La eficacia del programa de la OMS depende del momento en que se aplica, siendo el objetivo vacunar a la población antes de que la gripe llegue a causar enfermedad y muerte. Esto requiere una detección temprana de las cepas epidémicas y de la fabricación y suministro eficientes de la vacuna. En marzo de 2009 comenzaron a aparecer casos de enfermedad tipo gripe inusualmente grave en México; para abril la causa se había detectado como la nueva cepa de gripe H1N1 y se notificó a las autoridades internacionales. El primer caso en Estados Unidos se confirmó el 15 de abril. Se encontró que la hemaglutinina y la neuraminidasa del

virus eran particularmente divergentes, causando preocupación, que rayaba en alarma, de que ocurriría una pandemia de gripe particularmente grave. El 7 de junio comenzó la fabricación de una vacuna y al mismo tiempo la pandemia de la gripe comenzó a tomar fuerza. Por desgracia, la pandemia llegó a su punto máximo en octubre de 2009 (en Estados Unidos) antes de que la vacuna estuviera disponible en forma masiva (figura 11-23). Por suerte, resultó que la H1N1 no causaba enfermedad grave o muerte en la mayoría de los afectados, aunque la mortalidad a nivel mundial se calcula que fue de cientos de miles. Estos eventos expusieron las limitaciones del sistema actual para elaborar vacunas contra la gripe y estimuló la búsqueda de alternativas.

Figura 11-23 Evolución de la pandemia de influenza H1N1 de 2009 y el desarrollo de una vacuna contra ésta. La línea roja representa el crecimiento y declive en el número de casos de influenza en Estados Unidos. La línea azul representa el número de dosis de vacuna disponibles contra la cepa específica. Datos cortesía de D. Jordan/Centers for Disease Control.

Cuatro años después se informó sobre la factibilidad de una solución audaz, innovadora y provocadora para el problema. Se propuso que una vez que se identificara una cepa del virus potencialmente epidémica y se secuenciara su genoma, esta secuencia se enviaría de inmediato y por medios electrónicos a los fabricantes, quienes sintetizarían el virus en menos de un día usando tecnología de DNA recombinante. El virus sintético se cultivaría en grandes cultivos de células infectadas con el virus, purificados del líquido de cultivo, inactivados y con control de

calidad. Esto eliminaría el tener que cultivar el virus antes de enviarlo al fabricante. También evitaría el método tradicional de cultivar el virus en huevos de gallina, lo que implica a una especie aviar de importancia económica que es susceptible a la gripe. Un suministro de la vacuna podría aumentarse de forma eficaz al añadirle un adyuvante, de modo que cada dosis necesitara menos virus inactivado. Con estos cambios, los protagonistas propusieron que la vacuna podría estar disponible en un plazo de semanas, más que de meses, después de la detección del nuevo virus y mucho antes de que la epidemia tomara fuerza. Aunque la propuesta resuelve problemas tecnológicos, el reto más formidable parece ser persuadir a las agencias regulatorias de cambiar sus métodos de procedimientos y control de calidad, que se establecieron en la década de 1950 y explicaron gran parte del retraso para elaborar la vacuna de la gripe en 2009.

11-26 La necesidad de una vacuna y las demandas que se ejercen sobre ella cambian con la prevalencia de la enfermedad

En el siglo XVIII en Europa, la elevada probabilidad de morir o de quedar con cicatrices permanentes en la cara por la viruela hacían que el riesgo de la variolación fuera aceptable para quienes podían pagar por ella. Más adelante, los efectos secundarios de la vacuna con virus vacunal se toleraron durante un tiempo cuando la viruela seguía representando una amenaza y aterraba a la población. Este medio persistió en la memoria viviente, como se narra en la siguiente página de acuerdo con el testimonio de un testigo que estuvo en contacto con la viruela de niño. A finales del siglo XX, la viruela se erradicó y se descontinuó la vacunación. La vacunación contra la viruela fue una medicina preventiva tan exitosa que ella misma acabó con el negocio.

Un viaje singular desde Sidney, Australia, hasta Londres, Reino Unido, a bordo del SS Mooltan en 1949

En 1949 mi madre nos llevaba a mí, entonces de seis años, y a mi hermana menor "a casa" desde Australia a bordo del SS Mooltan para visitar a nuestros parientes ingleses. Durante la travesía de

Sídney a Londres ocurrió un brote de viruela a bordo, aunque nosotros no lo supimos sino hasta después de que anclamos a alguna distancia de la costa de Inglaterra.

En el sistema de altavoces se indicó a todos los pasajeros que se reunieran en el salón, donde el capitán nos dijo que "necesitábamos 'autorización sanitaria' y que vendría a bordo personal de los Servicios de Inmigración y Cuarentena". Llegaron unos pequeños botes, y un desfile de oficiales con equipo subieron a bordo y entraron al salón. Un doctor nos dijo que se habían diagnosticado tres casos de viruela y un miembro de la tripulación había muerto por esa causa el día anterior.

Se dispuso en el salón un semicírculo de mesas, ocupadas por médicos y enfermeras. Nos formamos para que nos vacunaran. Recuerdo un "corcho" con una aguja en el centro, la cual calentaban en un mechero Bunsen y luego la enfriaban, para trazar con ella un círculo irregular con una cruz dentro, que apenas penetraba la piel del brazo. En la siguiente mesa colocaban en los raspones una pequeña pieza de gasa impregnada con un polvo blanco y la frotaban. En la tercera mesa nos aplicaban un pequeño apósito. Más tarde tenía un dolor increíble en el sitio de la vacunación. Se formó una enorme ampolla lobulada, rodeada por un extenso eritema que llegaba hasta el codo y el hombro. Tenía todo el brazo tan hinchado, que tuve que usar una corbata como cabestrillo. La mayoría de los otros pasajeros sufrieron la misma reacción. Pasado un tiempo muchos tenían ampollas reventadas con feas infecciones supurantes y fiebre. Era difícil moverse. Si alguien se golpeaba en el brazo doloroso el dolor era insoportable, e incluso vestirse resultaba complicado. Los padres con bebés la pasaron especialmente mal.

Durante los días que siguieron se aclaró lo que había ocurrido, y la historia se propagó por el barco. Un singalés miembro de la tripulación enfermó, pero fue escondido durante varios días por sus compañeros, quienes cubrieron sus turnos de trabajo. Murió a causa de la enfermedad, pero cuando se informó su muerte ya había otros gravemente enfermos con fiebre alta, delirio y el terrible exantema. Una mujer en un camarote de nuestro mismo corredor enfermó y fue llevada a la enfermería. Murió después. Conforme los días pasaban más personas sucumbían. Permanecimos anclados lejos de la costa hasta que pasaron varios días sin que ocurrieran más casos. Mi madre me habló acerca de un gran temor en todo el barco y de personas confinadas en sus diminutos camarotes excepto a las horas de las comidas. No estoy seguro de cuánto tiempo permanecimos anclados lejos de la costa, pero antes de entrar al puerto en Tilbury, lanzaron al mar una gran cantidad de cosas del barco: losa, cristalería, cubiertos, ropa de cama, sillones y cortinas; todo lo arrojaron por la borda. Parecía que no querían correr riesgos. En total habían muerto 11 personas, a las que sepultaron en el mar.

Al llegar a tierra nos llevaron directamente a la casa de mis abuelos. Asignaron a un oficial de cuarentena para que nos visitara ahí todos los días, y no debíamos salir de la casa más que al jardín por 10 días. El hombre que venía era un sujeto enjuto y nervioso, que no fue en absoluto tranquilizador para la familia. De hecho, se veía aterrado por visitarnos. Tocaba el timbre del frente y luego se paraba en la vereda a tres o cuatro metros de la puerta para preguntar si estábamos todos bien. Mis abuelos dijeron que en ese tiempo descubrieron quiénes eran realmente sus amigos. Algunas personas fueron amables y nos trajeron comida y suministros, que dejaban en la verja del frente, y nos preguntaban si necesitábamos algo más. Otros cruzaban al otro lado de la calle al pasar frente a nuestra casa, y no volvían a cruzar sino mucho más adelante. Por suerte no presentamos síntomas, y luego de dos semanas salimos y llevamos una vida normal.

Unas dos décadas después, como psicoterapeuta recién graduada, fui testigo de la última epidemia de poliomielitis en Australia, y participé en un programa de rehabilitación para los muchos que tenían esta temible enfermedad, la mayoría niños. Cuando escuché acerca de quienes se oponían a la vacunación, hice mi mejor esfuerzo hablándoles de mis experiencias y urgiéndolos

para que investigaran más antes de rechazar la vacunación para sus hijos.

Iris Loudon

La preocupación sobre la seguridad de la vacuna en ocasiones puede llevar al resurgimiento de la enfermedad, como se observó con la tosferina en la década de 1970. Al inicio del siglo XX, uno de cada 20 niños en Estados Unidos murió de tosferina. La vacuna DTP que contenía bacterias enteras muertas de *B. pertussis* se introdujo en la década de 1940 y se administraba de forma sistemática a los lactantes a los tres meses de edad. El programa de vacunación disminuyó cien veces la incidencia anual de tosferina, de 2000 casos por millón a 20 casos por millón. Pero a medida que disminuyó el temor de las personas a la enfermedad, aumentó la preocupación por los efectos adversos de la vacuna. Los niños vacunados con la vacuna contra la tosferina inevitablemente desarrollan inflamación en el sitio de la inyección y algunos desarrollan una fiebre que provoca un llanto persistente. En casos muy raros, el niño vacunado sufre de crisis y de una somnolencia breve o un estado de lasitud transitoria sin respuesta, todos los cuales disparan la ansiedad de los padres. En la década de 1970, la consciencia sobre estos efectos secundarios neurológicos establecidos se vio aumentada por los informes anecdóticos de que la vacunación causaba encefalitis y daño cerebral permanente, una relación que nunca se fundamentó. De cualquier modo, creció la desconfianza hacia la vacunación contra la tosferina, de forma más notoria en Japón.

En Japón, la vacunación DTP se introdujo en 1947. Para 1974, la incidencia de tosferina se había reducido en más del 99% y en ese año no se adscribió ninguna muerte por la enfermedad. En el siguiente año, dos niños fallecieron poco después de vacunarse, lo que causó alarma de que las muertes se debían a la vacuna. Durante los siguientes cinco años, el número de niños japoneses que se vacunaron cayó del 85% al 15% y, en consecuencia, la incidencia de la tosferina aumentó alrededor de veinte veces, al igual que el número de muertes por la enfermedad. Las compañías japonesas desarrollaron entonces vacunas que contenían componentes antigénicos de tosferina en lugar de la bacteria completa. En Japón, estas vacunas acelulares de tosferina remplazaron a las vacunas de células completas en 1981. Para 1989, la incidencia de tosferina se ubicaba de nuevo en los niveles reducidos de 1974. Hoy, las vacunas acelulares se usan en otros países debido a que los efectos secundarios de inflamación,

dolor y fiebre son menores que con la DTP.

El sarampión es una enfermedad altamente infecciosa y potencialmente peligrosa, que causó alrededor de 100 muertes por año en el Reino Unido antes de que comenzara la vacunación en masa en 1968. La vacuna combinada de sarampión, paperas y rubéola (MMR) se introdujo en 1988 y para inicios de la década de 1990 más del 90% de los niños se había vacunado contra el sarampión. Diez años más tarde se afirmó, con base en 12 niños diagnosticados como autistas poco después de la vacunación, que había una relación causal entre el autismo y la vacunación con MMR. Aunque esta afirmación se demostró eventualmente que era falsa y su protagonista fue desacreditado, la desconfianza ante la MMR ocasionó que la proporción de niños que se vacunaban contra el sarampión disminuyera de forma gradual, provocando que los brotes de sarampión en Gran Bretaña aumentaran en magnitud y frecuencia (figura 11-24). Los efectos de esta desconfianza sin fundamento aún se perciben. En la primavera de 2013 ocurrió un brote de más de 1000 casos de sarampión en Swansea, una ciudad en que más de 6000 niños nunca habían recibido la vacuna MMR.

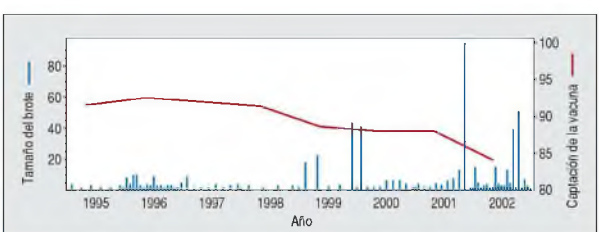


Figura 11-24 A medida que se vacunaban cada vez menos niños contra el virus del sarampión, la incidencia de infecciones sarampionosas aumentaba. Datos para la población del Reino Unido. Desde 1998, cuando se introdujo la vacuna MMR, el número de niños vacunados (línea roja) disminuyó y los brotes de sarampión (barras azules) aumentaban tanto en frecuencia como en magnitud. La captación de la vacuna es el porcentaje de niños que completan un curso primario de la vacuna MMR en su segundo cumpleaños. Datos cortesía de V.A.A. Jansen y M.E. Ramsey.

En 1998, la gran mayoría de la población del Reino Unido tenía una inmunidad protectora contra el virus del sarampión como resultado de la vacunación o la infección previa. En esta situación, una población tiene lo

que se conoce como **inmunidad de grupo**, que también protege de forma indirecta a las personas que no se han vacunado. Los patógenos no pueden crear una epidemia debido a la baja probabilidad de encontrar a un individuo susceptible y de crear una cadena de infección. Sin embargo, si la proporción de niños inmunizados contra el sarampión sigue disminuyendo, la proporción de la población en el Reino Unido sin inmunidad al sarampión podría volverse lo bastante numerosa para que la inmunidad de grupo se pierda. Un brote de sarampión podría con más facilidad convertirse en una epidemia.

11-27 Aún deben producirse vacunas contra los patógenos que establecen infecciones crónicas

Las enfermedades para las que se cuenta con vacunas eficaces (figura 11-25) son aquellas en las que la infección es aguda y se resuelve en cuestión de semanas, ya sea por la eliminación del patógeno o por la muerte del hospedero. Los patógenos no sobreviven si eliminan a demasiados de sus hospederos humanos, por lo que una mayoría de las personas sí sobrevive a las infecciones con patógenos comunes y familiares. En el peor de los casos, la viruela mata a sólo una de cada tres personas que infecta. Las vacunas que protegen contra estas enfermedades funcionan debido a que estimulan respuestas inmunitarias que imitan la respuesta protectora provocada por la infección natural con el patógeno.

Vacunas disponibles para enfermedades infecciosas en el ser humano

Enfermedades bacterianas	Tipos de vacuna	Enfermedades virales	Tipos de vacuna
Difteria	Toxoide	Fiebre amarilla	Virus atenuados
Tétanos	Toxoide	Sarampión	Virus atenuados
Tos ferina (*Bordetella pertussis*)	Bacterias muertas. Vacuna subunitaria constituida por toxoide tosferínico y otros antígenos bacterianos	Paperas	Virus atenuados
Fiebre paratifoidea (*Salmonella enteritidis, antes S. paratyphi*)	Bacterias muertas	Rubéola	Virus atenuados
Tifus exantemático (*Rickettsia prowazekii*)	Bacterias muertas	Poliomielitis	Virus atenuados (Sabin) o virus muertos (Salk)
Cólera (*Vibrio choleraë*)	Bacterias muertas o extracto celular	Varicela	Virus atenuados
Peste (*Yersinia pestis*)	Bacterias muertas o extracto celular	Gripe	Virus desactivados
Tuberculosis	Cepa atenuada de *Mycobacterium tuberculosis* bovino (BCG)	Rabia	Virus desactivados (humanos). Virus atenuados (perros y otros animales). Virus de viruela bovina-rabia vivos recombinantes (animales)
Fiebre tifoidea (*Salmonella typhi*)	Vacunas subunitarias de polisacárido Vi. Vacuna oral viva atenuada	Hepatitis A	Vacuna subunitaria (antígeno de hepatitis recombinante)

Meningitis *(Neisseria meningitidis)*	Polisacárido capsular purificado	Hepatitis B	Vacuna subunitaria (antígeno de hepatitis recombinante)
Neumonía bacteriana *(Streptococcus pneumoniae)*	Polisacárido capsular purificado	Virus del papiloma humano	Vacuna subunitaria (proteínas de cubierta viral)
Meningitis *(Haemophilus influenzae)*	Polisacárido de *H. influenzae* conjugado con proteína	Rotavirus	Virus atenuados Virus vivos recombinantes

Figura 11-25 Enfermedades para las cuales se dispone de vacunas. No todas estas vacunas son igualmente eficaces, y no todas son de uso sistemático.

En contraste, diseñar vacunas que funcionen contra enfermedades infecciosas crónicas ha resultado difícil (figura 11-26). Después de la infección, los patógenos como el parásito del paludismo *Plasmodium falciparum*, la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) interfieren con el sistema inmunitario del humano y lo hacen trabajar a su favor. Después de estudiar a pacientes con estas alteraciones no siempre resulta claro qué tipo de respuesta inmunitaria sería eficaz si la desencadenara la vacuna. En este contexto, el virus de la hepatitis C (HCV) es informativo porque causa tanto infecciones agudas como crónicas. Dependiendo de la población, 15 a 30% de las personas infectadas presentan síntomas leves de la enfermedad y establecen una respuesta inmunitaria primaria que elimina la infección y otorga una memoria inmunológica del virus (figura 11-27). La infección aguda nunca mata al hospedador humano. La mayoría de las personas infectadas con HCV, alrededor de 130 a 170 millones en todo el mundo, establecen una respuesta inmunitaria subóptima que da como resultado una infección crónica y enfermedad persistente en que el hígado infectado pasa por ciclos de destrucción celular seguida de regeneración tisular. Esta situación insatisfactoria puede conducir a cáncer, insuficiencia hepática y la necesidad de un trasplante hepático, para el cual los pacientes con infección crónica por HCV son los solicitantes más numerosos. A pesar de los grandes esfuerzos para elaborar una vacuna contra el HCV, este objetivo aún debe alcanzarse, aunque han entrado al mercado varios fármacos antivirales nuevos.

Algunas enfermedades para las cuales aún no se dispone de vacunas eficaces		
Enfermedad	**Mortalidad anual estimada**	**Incidencia anual estimada* o número total de personas infectadas†**
Paludismo	600,000	220 millones
Esquistosomiosis	23,000	200 millones†
Tuberculosis‡	1.3 millones	8.6 millones*
Enfermedad diarreica	1.8 millones	1.7 mil millones*
VIH/SIDA	1.6 millones	2.3 millones* 35.3 millones†
Sarampión‡	160,000	20 millones*
Hepatitis C	350,000§	3–4 million* 150 millones†

Figura 11-26 Enfermedades para las cuales se requieren mejores vacunas. ‡Las vacunas contra el sarampión en uso actualmente son eficaces pero sensibles al calor y deben mantenerse en refrigeración rigurosamente controlada, además de que deben reconstituirse antes de usarse. En algunos países tropicales esto reduce su utilidad. La vacuna BCG contra la tuberculosis ha resultado tener una eficacia limitada y no se incluye en los esquemas de vacunación sistemáticos. §Mortalidad estimada por los efectos de la infección crónica. Fuente de los datos de mortalidad estimada, incidencia y prevalencia: Organización Mundial de la Salud (estimados de 2011–2012).

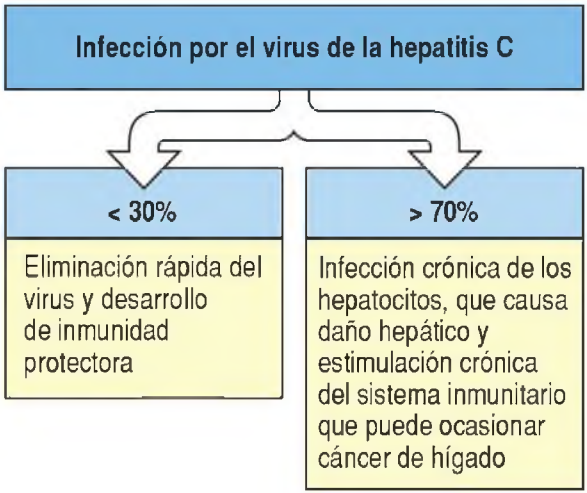


Figura 11-27 Una minoría de las personas que se exponen al virus de la hepatitis C resisten a la infección, mientras que la mayoría desarrollan infección crónica.

La resolución de la infección aguda por HCV se correlaciona con una respuesta inmunitaria innata de acción temprana y robusta, seguida por una respuesta inmunitaria adaptativa de gran fuerza. Ésta consiste en fuertes respuestas de linfocitos T CD4 y CD8 efectores y anticuerpos neutralizantes que evitan que el virus infecte a los hepatocitos. En la respuesta inmunitaria innata, la producción de interferón de tipo I parece fundamental, sobre todo IFN-, para el cual una variante genética duplica la probabilidad de resolución por encima de la de una segunda variante. En la respuesta inmunitaria adaptativa, varios alotipos HLA clase I y II se correlacionan ya sea con la infección resuelta o la crónica. Al diseñar vacunas contra HCV, las vacunólogos ahora tienen una mejor idea de cuál debe ser su objetivo.

11-28 El desarrollo de vacunas enfrenta mayor escrutinio público que el desarrollo de medicamentos

Dos grandes diferencias hacen el desarrollo y el éxito de las vacunas inherentemente más difíciles que para un medicamento. La primera diferencia es que los medicamentos se administran a personas que están enfermas, en tanto que las vacunas se administran a individuos sanos, a menudo muy jóvenes, para quienes los efectos adversos del procedimiento pueden ser de mayor preocupación para sus padres que los beneficios. La segunda diferencia surge debido a que los medicamentos se prescriben de forma individualizada, por el médico para su paciente, en tanto que la vacunación suele ser parte de un programa a gran escala ordenado por una autoridad y aplicado a la población general. Un ejemplo de lo anterior son los programas globales de vacunación dirigidos a erradicar el sarampión y la polio. Si alguien sufre faringitis bacteriana dolorosa durante dos semanas y toma un esquema de antibióticos, experimentará alivio a los pocos días y la persona agradecerá el beneficio de estos medicamentos. En contraste, si se vacuna a una persona contra el poliovirus y nunca experimenta la parálisis que lo hizo tan aterrador, esta persona nunca sabrá si la inmunidad protectora lo ha salvado de la enfermedad o si ha estado expuesto al virus. La única situación en que en realidad puede experimentarse el beneficio de la vacuna es cuando la exposición es obvia, debido a que los miembros no vacunados de la comunidad están padeciendo y sucumbiendo a la enfermedad.

Los medicamentos y las vacunas tienen ambos efectos secundarios indeseables, para los cuales es necesario sopesar el riesgo frente al beneficio. Debido a que los efectos secundarios de la vacuna causan enfermedad en los niños sanos, los estándares establecidos para las vacunas siempre son más altos que los de los fármacos. Esta sensibilidad también ha llevado a episodios periódicos cuando la enfermedad u otros síntomas se atribuyen de forma equivocada e irresponsable a la vacunación, como se relacionó al autismo con la vacuna MMR en 1998 (véase la sección 11-26). Debido a la naturaleza de la inmunidad de grupo, los individuos pueden beneficiarse de los programas de vacunación masivos sin compartir el riesgo. Ésta es otra diferencia adicional de los fármacos, para los cuales el costo y el beneficio son inseparables. Sin embargo, si un número suficiente de individuos opta por esta estrategia egoísta, entonces se pierde la inmunidad de grupo, y en la epidemia que

ocurriría como consecuencia también perderían.

Aunque puede afirmarse que las vacunas son la intervención médica más exitosa, su uso y aceptación se han visto muy influenciados por factores que no tienen que ver con la ciencia o la medicina. Por ejemplo, una versión temprana de la vacuna contra el rotavirus se abandonó en 1999 debido a su efecto secundario, la obstrucción intestinal, que, de no tratarse con un enema o cirugía, puede ser letal, lo que se informa ocurrió a uno de 7000 niños vacunados. Aunque la decisión de abandonar el virus podría estar justificada en Estados Unidos, donde sólo 1 en 100,000 muertes se debe a infección por rotavirus, la vacuna habría beneficiado en gran medida a poblaciones en otros países, como India, donde hasta 1 en 200 niños muere por infección por rotavirus. Así, la decisión de descontinuar la vacunación para rotavirus en algunos países llevó a muchas más muertes por infección que vidas salvadas por suspender la vacuna.

Resumen

La vacunación es medicina preventiva. Consiste en la inmunización deliberada de personas sanas con alguna forma del patógeno o sus antígenos e induce una inmunidad protectora que evita cualquier infección futura con el patógeno que causa la enfermedad. Las vacunas consisten de patógenos completos muertos, cepas vivas atenuadas, especies no patógenas relacionadas con el patógeno o de macromoléculas secretadas o de superficie del patógeno. La vacunación ha salvado millones de vidas y reducido la incidencia de muchas enfermedades infecciosas frecuentes, en especial en los países ricos e industrializados. La prevención de enfermedades infecciosas por la vacunación ilustra en gran medida cómo la manipulación de la respuesta inmunitaria puede beneficiar la salud pública. Los patógenos para los que ya se han encontrado vacunas eficaces son aquellos que causan infecciones agudas y no son altamente mutables. Cuando estos patógenos causan una enfermedad epidémica, muchas personas sobreviven y desarrollan inmunidad, mostrando que los sistemas inmunitarios humanos pueden responder a la infección de formas productivas. La muerte, cuando ocurre, se debe a que el sistema inmunitario fue demasiado lento. Lo que logra la vacunación es iniciar la respuesta inmunitaria antes de la infección, dando al sistema inmunitario una ventaja sobre el patógeno. Al reducir la incidencia de la enfermedad, los programas de vacunación exitosos inevitablemente conducen a una menor consciencia del público sobre los efectos de la enfermedad y aumenta la preocupación por los efectos secundarios y la seguridad de la vacunación.

Hasta la aprobación de la vacuna de subunidad del virus de la hepatitis B en 1981, el desarrollo de las vacunas era en gran medida un proceso de prueba y error, en que el conocimiento de los mecanismos inmunológicos tenía un papel limitado y el principio rector era que la vacuna se pareciera al patógeno natural tanto como fuera posible.

Aunque este abordaje funcionó para los patógenos que causaban infecciones agudas, no logró descubrir vacunas contra patógenos que establecen infecciones crónicas y provocan una enfermedad crónica. El problema es que se sabe poco sobre lo que constituye una respuesta inmunitaria exitosa en el contexto de estas enfermedades. Debido a las dificultades con el desarrollo de vacunas, los costos y las complicaciones políticas y legales relacionadas con sus efectos secundarios, tanto reales

como imaginarios, los fabricantes de vacunas comerciales han enfrentado un declive en la industria por más de 40 años. Por ejemplo, desde 1967, el número de fabricantes de vacunas en Estados Unidos declinó de 26 a 5. Cuando se publicó la edición previa de esta obra en 2009, el futuro de la vacunología era sombrío. Desde entonces, se ha iluminado un poco, sobre todo gracias a la tecnología de DNA recombinante. Esta revolución comenzó a tener lugar en la década de 1980 y después se expandió y refinó para proporcionar los análisis de alto rendimiento que requiere el proyecto del genoma humano y sus sucesores. Esto a su vez ha llevado a la vacunología inversa, mediante la cual el genoma del patógeno se explota para identificar los posibles antígenos que entonces se estudian para determinar su biología y la forma en que interactúan con el sistema inmunitario. Este abordaje aumenta nuestra comprensión básica de las relaciones hospedador-patógeno y al mismo tiempo participa en su aplicación: el descubrimiento de nuevas vacunas. Una mejor comprensión de la respuesta inmunitaria innata está conduciendo a una nueva generación de adyuvantes, los ligandos naturales de los receptores tipo Toll y otros sensores de inmunidad innata. En el horizonte se vislumbra la posibilidad de acelerar los métodos actuales para hacer vacunas contra las cepas emergentes epidémicas y pandémicas de grupo, de modo que las poblaciones se vacunen a tiempo, antes de que llegue el virus.

Resumen del capítulo 11

En capítulos anteriores del libro pudimos ver cómo se desarrolla una respuesta adaptativa primaria contra un patógeno invasor que ya sea evade la respuesta inmunitaria innata. En esos capítulos nos concentramos en el desarrollo de los mecanismos efectores de la inmunidad y los mecanismos con los que combaten y derrotan al patógeno. En la primera parte de este capítulo examinamos la respuesta inmunitaria primaria desde una perspectiva distinta. Al mismo tiempo que los anticuerpos y los linfocitos T efectores se empujan para actuar, los linfocitos B y linfocitos T de memoria también se producen en los mismos tejidos linfoides que las células efectoras. Las células de memoria no contribuyen a nivel funcional a la respuesta primaria, pero funcionarán en el futuro en caso de que el patógeno vuelva a invadir.

Después de una respuesta primaria exitosa, los anticuerpos acumulados y los linfocitos efectores previenen la reinfección por hasta un año, pero estas defensas van desapareciendo. Si el patógeno vuelve a invadir más adelante, se establece una respuesta inmunitaria adaptativa secundaria y es catalizada por el anticuerpo residual específico del patógeno. Debido a que las células de memoria son más numerosas y se activan con más rapidez que los linfocitos vírgenes, la respuesta secundaria es más rápida y potente que la respuesta primaria. Por tanto, es más probable que elimine el patógeno a una etapa temprana de la infección, antes de que puedan percibirse los síntomas de la enfermedad. Cada uno de estos encuentros con el patógeno refinará y mejorará la capacidad de las respuestas inmunitarias adaptativas. La segunda parte de este capítulo muestra cómo la biología de la memoria inmunológica se ha traducido en el procedimiento ampliamente usado y extremadamente benéfico de la vacunación. Las vacunas pueden ser ya sea de patógenos completos que se han manipulado para hacerlos inocuos, o de componentes de patógenos no infecciosos. Lo que tienen en común es la falta de patogenicidad y la presencia de antígenos del patógeno que estimulan una respuesta inmunitaria adaptativa protectora. Los niños pequeños que reciben dos o más inmunizaciones con una vacuna desarrollan una buena memoria inmunológica del patógeno. Si se ven infectados en el futuro con ese patógeno, establecerán una poderosa respuesta inmunitaria secundaria que detendrá la infección en seco. De hecho, la vacuna permite que el sistema inmunitario practique en un patógeno sustituto antes de que se enfrente a

su verdadero adversario. La primera vez que se trata de realizar una tarea por primera vez, nunca se hace bien. Sin embargo, con la práctica se va mejorando y entre más práctica se tenga, mejores son los resultados. Estas tareas implican memoria neurológica, aunque la memoria inmunológica se comporta de una forma bastante similar.

Preguntas

11-1 Indique cuál de los siguientes enunciados es verdadero (V) o falso (F).

a. Las respuestas inmunitarias secundarias tardan la misma cantidad de tiempo que las respuestas inmunitarias primarias para ser eficaces
b. A la exposición secundaria a un agente infeccioso hay menor mortalidad
c. Sólo las respuestas inmunitarias elaboradas en los tejidos linfoides secundarios mucosos pueden proporcionar inmunidad protectora
d. Si un individuo adquiere un segundo resfriado en la misma temporada probablemente será causado por un virus diferente de la enfermedad
e. Los plasmocitos generados en una respuesta inmunitaria secundaria tienen mayores esperanzas de vida que aquellos producidos durante una respuesta inmunitaria primaria

11-2 ¿Cuál de los siguientes pares no está bien integrado?

a. Activación de las células de memoria: respuesta inmunitaria secundaria
b. Linfocitos T de memoria central: restringidos a los tejidos no linfoides
c. Inmunidad protectora: los anticuerpos persisten después de la respuesta inmunitaria primaria
d. Vacuna atenuada: no patógena
e. Vacunación: respuesta inmunitaria primaria

11-3 Todos los siguientes enunciados relacionados con la memoria inmunológica son verdaderos excepto por _____. (Elija todos los que apliquen.)

a. Durante la respuesta inmunitaria primaria, los linfocitos B efectores superan en número a las células de memoria
b. Una pequeña población de plasmocitos secreta anticuerpo específico del patógeno mucho después de que se ha eliminado al patógeno del cuerpo
c. Los linfocitos T de memoria se producen durante las respuestas inmunitarias secundarias, pero no durante las respuestas inmunitarias primarias
d. Los linfocitos T de memoria y los linfocitos B de memoria se originan en el tejido linfoide secundario mediante expansión clonal
e. Los linfocitos B de memoria generados en las respuestas inmunitarias

secundarias son más eficaces que los linfocitos B de memoria generados en las respuestas inmunitarias primarias debido a maduración de afinidad

f. La inmunidad protectora persiste sin importar el tipo de patógeno

11-4 Los linfocitos T de memoria _____. (Elija todos los que apliquen).

a. Deben activarse en su totalidad en los órganos linfoides secundarios
b. No requieren coestimulación mediante CD28
c. Están compuestos sólo de linfocitos T CD4
d. No pasan por hipermutación somática
e. Su vida suele ser breve
f. No pasan por cambio de isotipo

11-5 Todos los siguientes contribuyen al establecimiento y mantenimiento de linfocitos B de memoria longevos excepto _____.

a. Restitución de la población de memoria mediante división celular
b. Cambio de isotipo
c. Hipermutación somática
d. Persistencia a largo plazo del antígeno después de una respuesta inmunitaria primaria
e. Interacción con células del estroma en la médula ósea

11-6 Mencione dos formas en que los linfocitos T de memoria difieren de los linfocitos T vírgenes que les permite establecer una respuesta inmunitaria más rápida.

11-7 _____ describe la situación en que la respuesta inmunitaria generada contra la cepa de la gripe limita las respuestas ulteriores de lo anticuerpos a epítopos variables de una cepa diferente, pero parecida.

a. Atenuación
b. Inmunidad de grupo
c. Variolación
d. Neutralización
e. Pegado original antigénico

11-8 Empareje el tipo celular en la columna A con su descripción en la columna B.

Columna A	Columna B
a. Linfocito T virgen	1. Expresa CCR7 y tiene un bajo umbral de activación
b. Linfocito T_{FH}	2. Potencialmente citotóxico(a) y porta receptor IL-7
c. Linfocito T de memoria central (TCM)	3. Expresa CD45RA y tiene un umbral elevado para activación
d. Linfocito T CD8 de memoria	4. Carece de L-selectina y CCR7 y recircula a tejidos no linfoides
d. Linfocito T de memoria efector (TEM)	5. Participa en interacciones cognadas eficientes con linfocitos B de memoria

11-9 Todos los siguientes características describen a las vacunas con virus inactivados, excepto _____.

a. Tratadas con formalina
b. Cultivadas en las células de otro animal
c. Tratadas con calor
d. Irradiadas
e. Requieren del virus patógeno

11–10

A. ¿Qué es un adyuvante y por qué se incorpora en las vacunas humanas?
B. Proporcione varios ejemplos.

11-11 Empareje el virus en la columna A con su descripción en la columna B. Las respuestas pueden usarse más de una vez.

Columna A	Columba B
a. Viruela	1. La vacuna usa células de levadura sometidas a ingeniería genética
b. Virus de la hepatitis B	2. Vía de transmisión fecal–oral
c. Rotavirus	3. Contiene 11 segmentos de genoma

d. Poliovirus	4. Contacto cara a cara para la transmisión
e. Virus de la gripe	5. Memoria inmunológica de vida breve

11-12 Todos los siguientes enunciados sobre los poliovirus son correctos excepto _____.

a. Las vacunas con polio virus se producen tanto en formas inactivadas y activadas vivas
b. La vacuna del poliovirus oral está compuesta de tres cepas virales atenuadas vivas
c. El poliovirus infecta tanto a humanos como al ganado
d. Si la reversión genética de la cepa 3 ocurre cuando el virus se está replicando en personas vacunadas, puede haber patogenia
e. En EUA, la vacuna recomendada para poliovirus es la vacuna de poliovirus inactivado (IPV)

11-13 Indique si cada uno de los siguientes enunciados son verdaderos (V) o falsos (F)

a. Una relación no fundamentada entre la vacuna MMR y el autismo ha llevado a que algunos padres elijan no vacunar a sus hijos
b. La vacuna de la hepatitis B se relaciona con cáncer hepático
c. Las vacunas acelulares tienen menos efectos secundarios que las vacunas celulares
d. Puede usarse tecnología de DNA recombinante para reducir la virulencia de los virus patógenos
e. La vacuna Rotarix es una vacuna de subunidad compuesta de las glucoproteínas VP4 y VP y purificadas del rotavirus humano
f. El rotavirus es un virus DNA bicatenario que se presta a la manipulación de DNA recombinante

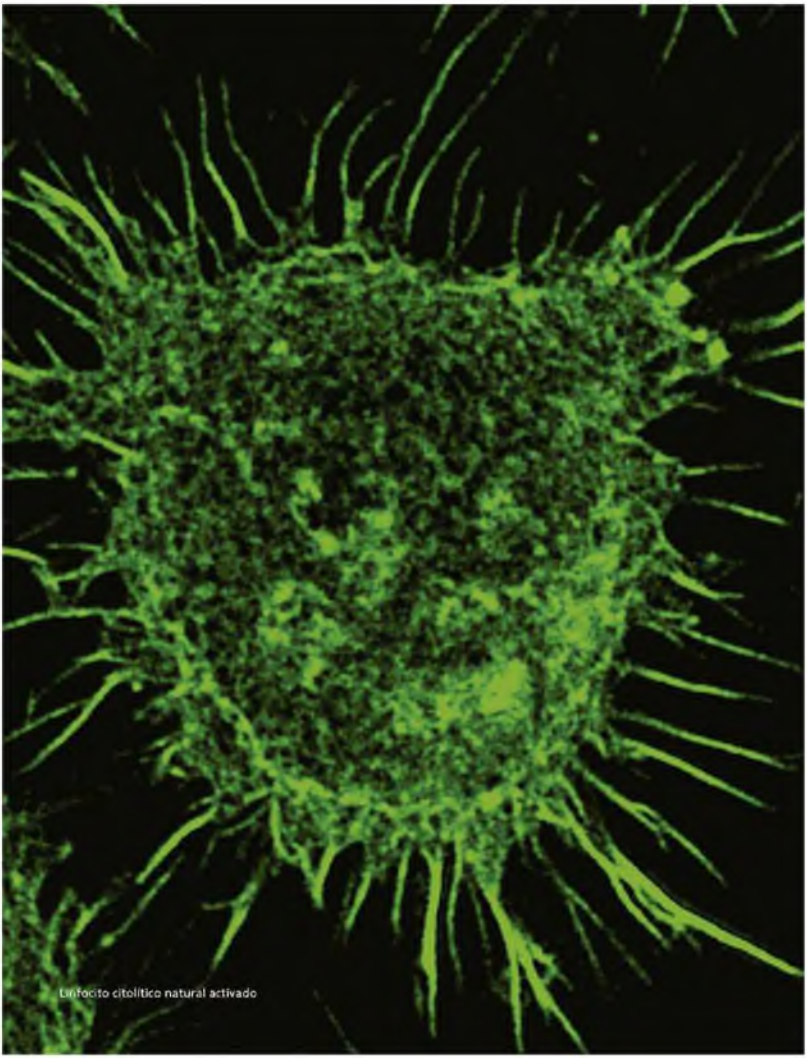
11-14 Mariela Tavera, una niña sana de dos años de edad que vive en Monterrey ha asistido durante un año a la guardería. Sus padres se unieron a un grupo anti-vacunación cuando ella tenía nueve meses, es decir, tres meses antes del esquema de inmunización recomendado para la vacuna MMR, pero después de que Mariela ya había sido vacunada con DTP. Ellos creen con firmeza que el riesgo no fundamentado de autismo que se ha informado para la vacunación MMR tiene más peso que sus beneficios y, en consecuencia, han optado por no vacunar a su hija. La mejor

explicación de porqué Mariela no ha contraído sarampión a pesar de que tiene contacto regular con otros niños en una gran ciudad es que _____.

a. Mariela es tolerante a los antígenos del sarampión
b. El virus del sarampión puede haber infectado a Mariela, pero está dormido
c. La vacuna DTP proporciona inmunidad protectora cruzada contra el sarampión
d. Los otros niños en la guardería han sido vacunados y ella goza de la inmunidad de grupo
e. El virus atenuado del sarampión en la vacuna MMR recibido por los otros niños en la guardería se transmitió a Mariela y desarrolló una inmunidad natural asintomática

11-15 Fátima Arhmed, una inmigrante reciente de Sudán a EUA, de 25 años de edad, es llevada con el obstetra por su esposo Samir para una visita de primera vez a las 38 semanas de embarazo. Éste es el primer embarazo de Fátima y ella y su bebé están en un excelente estado de salud. Ella no había recibido atención prenatal previa, pues le preocupaba que de revelar su estado, se le hubiera impedido entrar a Estados Unidos. Su médico la atiende cada semana y da a luz a una niña sana sin complicaciones 18 días después. La justificación para que la obstetra administre RhoGAM después del alumbramiento es que:

a. Fátima es RhD^+ y el bebé es RhD^-
b. Fátima es RhD^- y el bebé es RhD^+
c. Fátima es RhD^+ y Samir es RhD^-
d. Samir es RhD^- y el bebé es RhD^-
e. Fátima es RhD^- y el bebé es RhD^-



Linfocito citolítico natural activado

Capítulo 12

Coevolución de la inmunidad innata y adaptativa

Durante gran parte del siglo XX, la comunidad de inmunólogos estuvo dividida en una minoría que estudiaba la inmunidad innata, por lo general llamada inflamación, y una mayoría que estudiaba la inmunidad adaptativa. Esta división se originó por las diferencias en conceptos y métodos, aunque después continuó basándose en los precedentes a pesar de una evidencia creciente de conexiones entre la inmunidad innata y la adaptativa. La más importante de estas conexiones era la observación universal de que se requiere una respuesta inflamatoria como un preludio para elaborar buenos anticuerpos. Aunque se ha implementado en la práctica, este hecho bien conocido se ignoró por completo en el pensamiento de la mayoría de los inmunólogos. Esto es, hasta la década de 1990, cuando la pared conceptual se derrumbó y la cooperación esencial entre la inmunidad innata y la adaptativa se reconoció de forma general.

La inmunidad innata está presente tanto en los vertebrados como en los invertebrados, en tanto que la inmunidad adaptativa se encuentra sólo en los vertebrados. La inmunidad innata por lo tanto evolucionó antes que la inmunidad adaptativa, una progresión que se refleja durante la respuesta inmunitaria, cuando la respuesta inmunitaria innata precede a la respuesta inmunitaria adaptativa. El origen de la inmunidad innata data de hace 600 millones de años. La inmunidad adaptativa inició 200 millones de años después (hace 400 millones de años), con el surgimiento de las proteínas RAG y los receptores codificados por el reacomodo génico. Para que esta innovación fuera útil, y por lo tanto sujeto de selección natural, tenía que ocurrir en el contexto de las células y moléculas existentes de inmunidad innata. Un ejemplo de este fenómeno es la vía clásica de activación del complemento, en que el anticuerpo fue la innovación de la inmunidad adaptativa que se relacionó con los componentes de complemento preexistentes de la inmunidad innata.

La pregunta destacada que será tema de este capítulo es cómo la inmunidad innata evolucionó una vez que había aparecido la inmunidad adaptativa. Para ayudar a formular la pregunta, se consideran tres diferentes modelos en la figura 12-1. El primer modelo es que la inmunidad

adaptativa se basó en la inmunidad innata, como existía hace 400 millones de años, y las restricciones que imponía inhibían una mayor innovación de la inmunidad innata (figura 12-1, recuadro izquierdo). En este escenario, la inmunidad innata es como un fósil viviente. El segundo modelo propone que, después del surgimiento inicial de la inmunidad adaptativa, tanto la inmunidad innata como la adaptativa siguieron innovando, pero de forma independiente (figura 12-1, recuadro central). El tercer modelo también propone que la inmunidad innata y la adaptativa siguieron evolucionando, pero que esto implicó la exploración mutua de las células y las moléculas de la otra, así como la innovación independiente (figura 12-1, recuadro derecho).

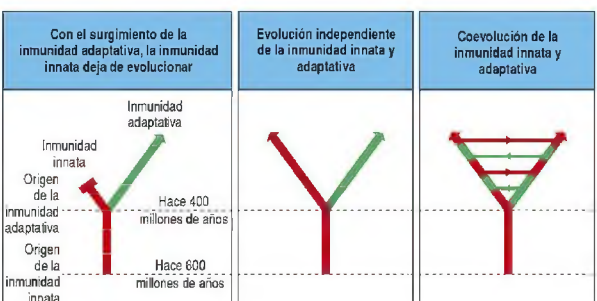


Figura 12.1 Tres posibles modelos para la evolución de la inmunidad adaptativa e innata. Cada recuadro presenta un escenario para el curso de la evolución de la inmunidad innata y adaptativa. Las líneas horizontales punteadas indican el origen de la inmunidad adaptativa hace unos 400 millones de años y el origen de la inmunidad innata de hace unos 600 millones de años. Las líneas de color denotan los componentes de la inmunidad innata (rojo) e inmunidad adaptativa (verde). Recuadro izquierdo: la evolución de la inmunidad innata se hace más lenta y se detiene después de que ha surgido la inmunidad adaptativa y se ha establecido. Recuadro central, la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa evolucionan de forma independiente y a índices comparables una vez que ha surgido la inmunidad adaptativa. Recuadro derecho: este modelo es similar al recuadro central, excepto que la evolución de la inmunidad innata y la evolución de la inmunidad adaptativa no es independiente, sino interactiva. Según lo indican las líneas roja y verde horizontales, los componentes de la inmunidad innata siguen incorporándose en la inmunidad adaptativa y los componentes de la inmunidad adaptativa se convierten en parte de la inmunidad adaptativa.

Para buscar las respuestas a esta pregunta, este capítulo considera tres tipos de linfocitos cuya mezcla de características innatas y adaptativas arrojan luz sobre la interdependencia y coevolución de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Su análisis se ha postergado hasta ahora debido a que el sitio que ocupa dentro del sistema inmunitario se entiende mejor una vez que se aprecian los principios básicos de la inmunidad innata y la adaptativa. La primera parte del capítulo examina a los linfocitos citolíticos naturales (o células NK). Las funciones secretoras de citocina y citotóxicas de estos linfocitos de la inmunidad innata se introdujeron en el capítulo 3, donde se estudiaron los receptores que las células NK usan para distinguir entre las células sanas y las infectadas o tumorales. Las células NK también tienen una importante contribución a la reproducción. La segunda parte del capítulo trata sobre los linfocitos T γ:δ. Aunque los receptores de antígeno de los linfocitos T γ:δ son producto del reacomodo génico, las propiedades de estos receptores y los antígenos que reconocen son diferentes de aquellos de los receptores T α:β. En la última parte del capítulo se examinan las grandes e inusuales subseries de linfocitos T α:β que no reconocen a los antígenos peptídicos y que no están restringidos por las moléculas MHC convencionales.

Regulación de la función de las células NK por moléculas MHC clase I y otras relacionadas

Las células NK se presentaron en el capítulo 3 como linfocitos citotóxicos de la respuesta inmunitaria innata (véanse las secciones 3-17 a 3-21). Las células NK se reclutan a sitios de infección por la IL-12 secretada por los macrófagos residentes. Una vez dentro de un tejido infectado, las células NK secretan citocinas, sobre todo interferón (IFN)-γ, que aumenta la activación de los macrófagos; también activan su maquinaria citotóxica para eliminar a las células infectadas por patógenos intracelulares, sobre todo virus. Este capítulo se enfoca a los receptores que utilizan las células NK para detectar y responder a la infección. Veremos cómo las moléculas MHC de clase I, previamente analizadas por su función fundamental en el desarrollo y función de los linfocitos T citotóxicos, son igualmente centrales al desarrollo y función de las células NK. Se encuentran en el centro mismo de los mecanismos por los cuales las células NK combinan la tolerancia hacia las células sanas con la capacidad para destruir a las células comprometidas por una infección, neoplasia u otras formas de estrés celular (véase la sección 3.19). Ahora se verá cómo participan las células NK en la respuesta inmunitaria adaptativa y cómo ellas y sus receptores para moléculas MHC clase I se han reclutado para servir a una función necesaria en la reproducción humana.

12-1 Las células NK expresan un rango de receptores de activación e inhibición

Las células NK no reacomodan inmunoglobulina y genes receptores de linfocitos T, una propiedad que las distingue de todas las demás poblaciones de linfocitos. Esto sugiere que las células NK son los representantes modernos de una línea antigua de linfocitos, una que existió hace más de 400 millones de años, antes del surgimiento de la inmunidad adaptativa en los vertebrados (véase la sección 5-3). Además de los receptores de linfocitos T y su complejo CD3 relacionado, la mayoría de las proteínas presentes en las superficies de los linfocitos T también se expresan por las células NK. De forma similar, la mayoría de los receptores de células NK también se expresan por algunos linfocitos T. Estas similitudes existen debido a que los linfocitos NK y los linfocitos T citotóxicos tienen funciones efectoras comparables –secretar citocinas y eliminar a las células estresadas- y son consistentes con que los linfocitos T hayan evolucionado de un antecesor similar a las células NK.

Una importante diferencia entre los linfocitos T y las células NK es que detectan antígenos y responden a la infección. Debido a que los linfocitos T sólo se activan en presencia de sus antígenos específicos, la mayoría de los linfocitos T vírgenes nunca se activa o participa en una respuesta inmunitaria. Para reducir la inversión del cuerpo en estas células que no se utilizan, todos los linfocitos T circulan en un estado durmiente a partir del cual requieren de varios días de activación para convertirse en células efectoras. Los linfocitos T también dependen de un solo receptor de linfocitos T altamente específico para detectar una infección, en tanto que las células NK expresan diversos receptores de activación mediante los cuales pueden responder a la infección (figura 12-2).

Receptores de activación de las células NK			
Receptor	**Estructura del receptor**	**Ligando**	**Estructura del ligando**
NKp80	Tipo lectina	NKp65	Tipo lectina
CD94:NKG2C (CD159c)	Tipo lectina	HLA-E con péptidos unidos derivados de secuencias líder de HLA-A, B y C	MHC clase I
KIR2DS1 (CD158h)	Tipo Ig (2 dominios)	C2 epitopo de HLA-C	MHC clase I

KIR2DL4 (CD158d)	Tipo Ig (2)	HLA-G	MHC clase I
NKG2D (CD314)	Tipo lectina	MIC-A, MIC-B, ULBP1–6	Tipo MHC clase I
CD16 (FcγRIIIA)	Tipo Ig (2)	IgG	Inmunoglobulina
2B4 (CD244)	Tipo Ig (2)	CD48	Tipo Ig (2 dominios)
DNAM-1 (CD226)	Tipo Ig (2)	Nectina-2 (CD112), receptor de poliovirus (PVR) (CD155)	Tipo Ig (3)
LFA-1 (CD11a)	Integrina	ICAM-1	Tipo Ig (5)
NKp30 (CD337)	Tipo Ig (1)	B7-H6 expresado por algunos tumores. Transcripto 3 relacionado con HLA-B (BAT3)	Tipo Ig (2). Proteína nuclear liberada por tumores
NKp46 (CD335)	Tipo Ig (2)	Hemaglutininas y neuraminidasas virales. Membrana de proteína de parásito palúdico	Antígenos derivados de patógeno de estructura variada
†NKp44 (CD336)	Tipo Ig (2)	Cambios inducidos por cáncer a las autoproteínas; proteína 5 de leucemina de linaje mezclado (MLL5)	MLL5 es una proteína intracelular que se convierte en una asociada a la superficie en algunos tumores

Receptores de inhibición de las células NK

Receptor	Estructura del receptor	Ligando	Estructura del ligando
CD94:NKG2A (CD159a)	Tipo lectina	HLA-E con péptidos unidos derivados de secuencias líder HLA-A, B y C	MHC clase I
KIR2DL1 (CD158a)	Tipo Ig (2 dominios)	Epítopo C2 de HLA-C que tiene metionina 80	MHC clase I
KIR2DL2/3 (CD158b)	Tipo Ig (2)	Epítopo C1 de HLA-C que tiene lisina 80, también HLA-B*46 y HLA-B*73	MHC clase I
KIR3DL1 (CD158d)	Tipo Ig (3)	Epítopo Bw4 de HLA-A y HLA-B que tiene un motivo RI/TALR en la posición 79–83	MHC clase I
KIR3DL2 (CD158k)	Tipo Ig (3)	HLA-A*03 y HLA-A*11	MHC clase I
LILRB1 (CD85j)	Tipo Ig (4)	Amplia reactividad con HLA clase I, unión más fuerte con HLA-G	MHC clase I
†NKp44	Tipo Ig (2)	Antígeno nuclear celular proliferante (PCNA), relacionado con cáncer	PCNA es reclutada a la sinapsis de la célula NK con la célula blanco tumoral e inhibe la destrucción celular

Los números en paréntesis después de los receptores tipo Ig y los ligandos son el número de dominios tipo Ig. †NKp44 tiene tanto motivos ITIM como ITAM (véase la sección 12-3) y pueden mediar tanto la activación como la inhibición.

Figura 12-2 Las células NK utilizan muchos receptores de activación e inhibición para distinguir a las células no saludables de las células saludables. La tabla presenta el nombre y número CD del receptor, el tipo y número de dominios de proteína que forman el sitio de unión, el ligando o ligandos para el receptor y el tipo de dominio proteínico que forma el ligando. Las seis

proteínas de unión UL (ULBP) se llaman así debido a que ULBP1, 2, y 6 se unen a la proteína UL16 del citomegalovirus. Tienen dos dominios extracelulares que se parecen a los dominios α_1 y α_2 MHC clase I y son codificados por una familia génica en el cromosoma 6, separada de MHC.

Algunos de estos receptores, por ejemplo los receptores tipo Toll TLR 3, 7 y 8 (véase la sección 3.3), reconocen categorías de patógenos y sus productos, en tanto que otros reconocen alteraciones a las superficies de las células humanas que se inducen por la infección y el estrés celular. Debido a la variedad y versatilidad de los receptores de células NK, la mayoría de las células NK que entran a la circulación, si no es que todas ellas, participan en el combate de la infección. A diferencia de los linfocitos T, las células NK circulan en un estado parcialmente activado que les permite responder sin demora a la infección y convertirse en linfocitos eficaces de la inmunidad innata. Para evitar que ataquen a las células saludables, las células NK expresan receptores inhibitorios que reconocen ligandos expresados en la superficie de las células tisulares saludables.

Existen más de 30 tipos diferentes de receptores de células NK de activación e inhibición (véase la figura 12-2). Las células NK individuales sólo expresan una selección de estos receptores, pero la selección varía de una célula a otra (figura 12-3). El resultado es que las células NK, con muchos miles de diferentes fenotipos de receptor circulan en la sangre de la persona. Cada célula NK expresa tanto receptores de activación como de inhibición, los que en conjunto desarrollan un equilibrio entre las señales de activación y las de inhibición, lo que asegura la tolerancia de las células sanas y una respuesta rápida a las células que no están sanas.

Las células NK expresan diversas combinaciones de receptores

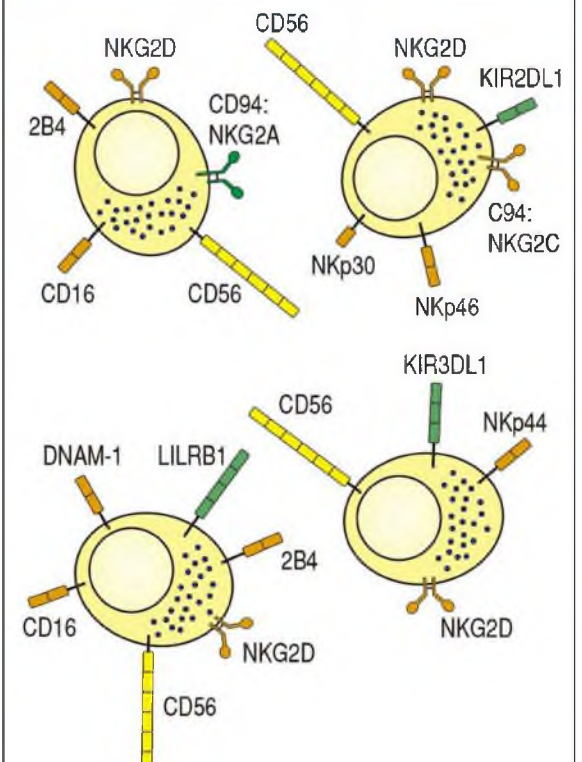


Figura 12-3 Las células NK expresan diversas combinaciones de receptores. Ninguna célula NK única tiene todos los receptores que se mencionan en la figura 12-2 en su superficie. En lugar de ello, las células NK individuales expresan una subserie de los receptores que producen, como se muestra aquí, una diversidad de fenotipos de células NK. Todas las células NK se muestran expresando CD56, porque la expresión de esta proteína en ausencia de un receptor de linfocitos T se usa para definir a las células NK (véase la sección 3-17). Todas las células NK también expresan un receptor inhibitorio para auto-MHC clase I. CD94:NKG2A, KIR2DL1, KIR3DL1, y LILRB1 son ejemplos de estos receptores.

12-2 El receptor más fuerte que activa a las células NK es un receptor Fc

Durante la respuesta de inmunidad innata a una infección primaria, la activación de una célula NK requiere que las señales intracelulares provengan de dos o más receptores de activación. Esta estrategia, en que dos receptores confirman la ocurrencia de una infección, disminuye la probabilidad de que las células NK se activen de forma inadvertida en ausencia de una infección.

Durante la respuesta inmunitaria adaptativa a una infección, cuando la IgG específica del patógeno está disponible, las células NK pueden activarse por un solo receptor (figura 12-4). Este receptor, **FcγRIIIA (CD16a)**, es un destinatario de activación de baja afinidad para IgG (véase la figura 9-35, p. 260), que se expresa de forma ubicua por la subpoblación CD56dim de células NK (véase la sección 3-18). Al unirse a los patógenos recubiertos de antígeno o a los complejos inmunitarios, las señales generadas por este receptor activa a las células NK sin la asistencia de un segundo receptor de activación. La confirmación de un segundo receptor es innecesaria debido a que el anticuerpo específico del patógeno proporciona la garantía de que en realidad existe una infección. El efecto de este mecanismo es proporcionar a las células NK un receptor de antígeno altamente específico, que les permite participar en la respuesta inmunitaria adaptativa y también ofrecer una respuesta inmunitaria innata acelerada en la respuesta inmunitaria secundaria.

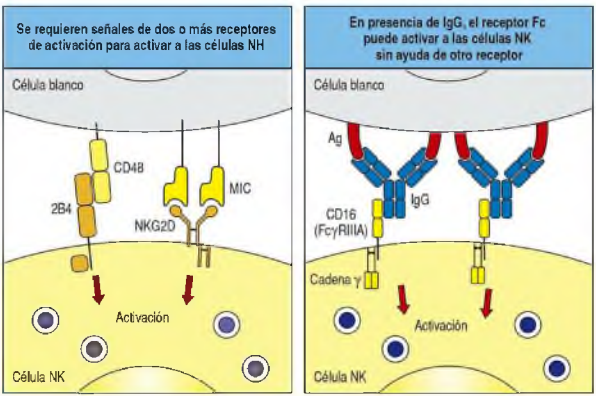


Figura 12-4 Activación de las células NK por receptores de la inmunidad innata y adaptativa. Recuadro izquierdo: activación de una célula NK por los receptores 2B4 y NKG2D de la inmunidad innata. Estos dos receptores deben unirse a sus ligandos respectivos en la célula blanco para producir una señalización que active a la célula NK. Recuadro derecho: la célula NK siendo activada por FcγRIIIA que tiene complejos unidos de antígenos de superficie celular y moléculas IgG específicas de antígeno. Las señales del receptor Fc por sí solo son suficientes para activar a la célula NK.

Esta adaptación puede interpretarse de dos formas: una es que las células NK de la inmunidad innata utilizan al receptor Fc para explotar a la molécula de anticuerpo de inmunidad adaptativa; la otra es que la molécula de anticuerpo de la inmunidad adaptativa utiliza al receptor Fc para explotar a la célula NK de la inmunidad innata. Ninguna interpretación es correcta, debido a que este mecanismo surgió mediante una coevolución mutuamente benéfica, lo que produce mejorías tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. En algún punto crítico de esta historia, una población de individuos cuyas células NK adquirieron FcγRIIIA, fue capaz de superar y remplazar a sus parientes cuyas células NK no habían adquirido el receptor. Los receptores Fc son un buen ejemplo de la integración de la respuesta innata y adaptativa debido a que permiten que casi todos los tipos celulares de la inmunidad innata contribuyan a la inmunidad adaptativa.

12-3 Muchos receptores de células NK reconocen a las moléculas MHC de clase I y otras relacionadas

Debido a que los inmunólogos previamente habían relacionado a las células NK con la inmunidad innata y a las moléculas MHC con la inmunidad adaptativa, fue toda una sorpresa cuando se encontró que los ligandos para varios receptores NK eran moléculas MHC clase I o proteínas relacionadas. De éstas, los receptores de células NK inhibitorias tienden a reconocer a las moléculas MHC clase I convencionales (véase la figura 5-29, p. 136), en tanto que los receptores de activación tienden a reconocer a otras proteínas con una relación estructural y evolutiva con MHC clase I; sin embargo, hay excepciones. Aquí examinaremos ejemplos importantes a nivel representativo y funcional de un receptor de células NK inhibitorio (CD94:NKG2A) y un receptor de células NK activador (NKG2D).

CD94:NKG2A es un receptor inhibitorio expresado por muchas células NK y consta de un heterodímero relacionado con disulfuro de los polipéptidos CD94 y NKG2A (CD159a). Cada polipéptido tiene un dominio de lectina tipo C, del tipo presente en muchos receptores de la inmunidad innata (véase la sección 3-2). Una característica de los dominios de lectina tipo C en los receptores de las células NK es que se unen a los ligandos proteínicos y no a los carbohidratos, como muchos otros receptores de la inmunidad innata. HLA-E (véase la sección 5-18) es el ligando para CD94:NKG2A. Esta molécula HLA clase I conservada tiene una distribución tisular ubicua como HLA-A, B, y C, pero una especificidad distintiva para unirse a péptidos derivados de las secuencias líderes de cadenas pesadas HLA-A, B, y C. Al unirse a HLA-E, CD94:NKG2A contacta al péptido y a las dos hélices α. Debido a que la molécula HLA-E requiere de un péptido unido para un ensamblaje y suministro adecuados hacia la superficie celular, la cantidad de HLA-E en la superficie celular da una idea de la cantidad total de HLA-A, B y C que está produciendo la célula (figura 12-5). Esta es también la medida de la salud general de la célula, debido a que la infección y las neoplasias con frecuencia reducen la expresión de superficie celular de estas moléculas MHC. En la situación extrema en que una célula no elabora HLA-A, B o C, la cadena pesada HLA-E y la microglobulina β2 son privadas de péptidos de unión adecuados y permanecen adheridas en el retículo endoplásmico.

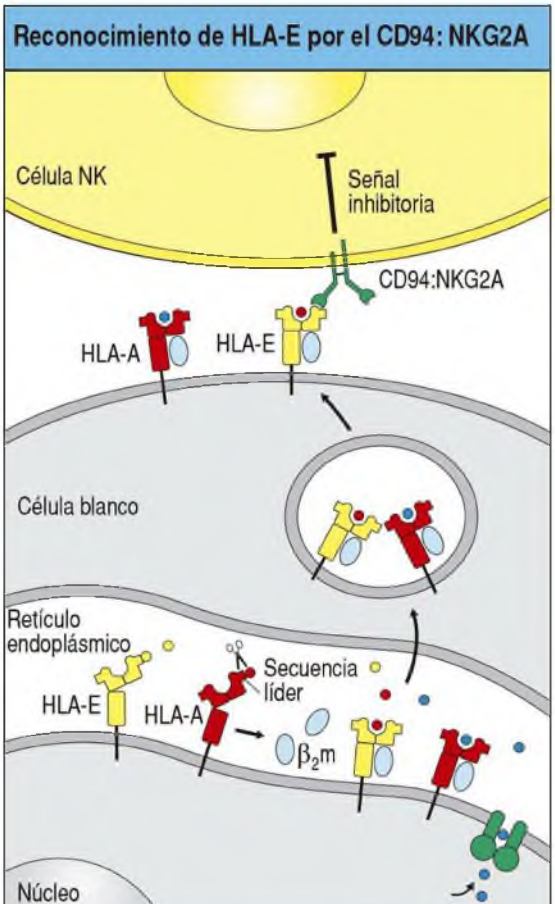

Reconocimiento de HLA-E por el CD94: NKG2A
Célula NK
Señal inhibitoria
CD94:NKG2A
HLA-A
HLA-E
Célula blanco
Retículo endoplásmico
Secuencia líder
HLA-E
HLA-A
β_2m
Núcleo

Figura 12-5 CD94:NKG2A reconoce complejos de HLA-E y péptidos derivados de las secuencias líderes de HLA-A, B y C. Durante la biosíntesis normal, las secuencias líderes de HLA-A, B y C se desprenden por escisión del retículo endoplásmico. Éstas se escinden una vez más para producir péptidos más pequeños, para los que el sitio de unión peptídica HLA-E es altamente específico. Después de la unión de uno de estos péptidos, HLA-E viaja a la superficie celular y es reconocido por el receptor inhibidor de células NK CD94:NKG2A. Para células blanco sanas que expresan concentraciones normales de HLA-E, las señales de inhibición transducidas por CD94:NKG2A indican a la célula NK que no responda a la célula blanco.

Cuando una célula NK que expresa CD94:NKG2A se encuentra con una célula tisular sana, la acción de HLA-E sobre la célula tisular y CD94:NKG2A produce una señal inhibitoria que evita que la célula NK ataque a la célula sana. Para hacerlo, un **motivo inhibidor inmunorreceptor a base de tirosina (ITIM)** en la cola citoplásmica de NKG2A recluta SHP-1, una fosfatasa de tirosina. SHP-1 desfosforila el factor de intercambio de guanina-nucleótido Vav1, que inactiva este intermedio clave en las vías de señalización para la activación de BK (figura 12-6, recuadro izquierdo). Cuando esto ocurre, la célula NK se desprende de la célula sana y avanza para examinar otros blancos potenciales. Si la célula NK encuentra una célula que no está sana, con expresión deficiente de HLA-E, el receptor CD94:NKG2A actúa de forma deficiente o no actúa en absoluto. La señal inhibitoria entonces es débil o inexistente, permitiendo que las señales de los receptores de activación, como NKG2D, movilicen la maquinaria citotóxica de la célula NK y elimine a la célula que no está sana.

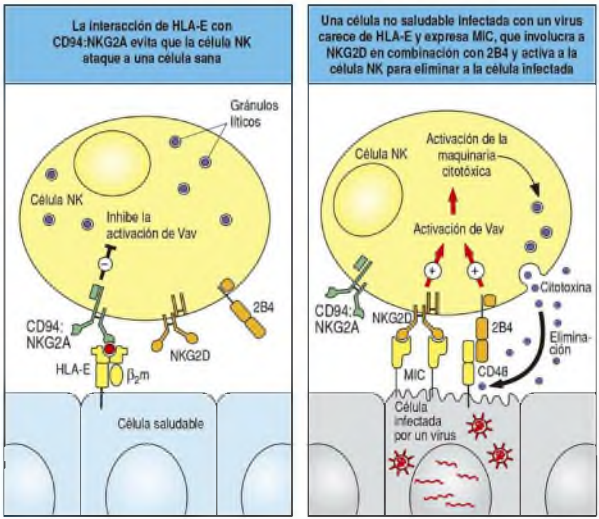


Figura 12-6 Las señales de los receptores de inhibición bloquean las vías de señalización en la activación de las células NK. Cuando HLA-E en una célula saludable involucra a CD94:NKG2A en una célula NK, la célula NK se inhibe (primer recuadro). La cola citoplásmica de NKG2A une a la molécula adaptadora de DAP12, que involucra y activa a la fosfatasa de tirosina SHP-1. SHP-1 desfosforila Vav que inactiva a este intermedio central en las vías de la activación NK. Cuando la propia célula NK responde a una célula infectada por un virus, estas vías se activan (recuadro derecho). La célula blanco expresa MIC y CD48, que involucran a los receptores de activación NKG2D y 2B4. La fosforilación de ITAM NKG2D recluta la molécula adaptadora DAP10, que la alimenta a una vía que involucra fosfatidilinositol-3-cinasa, la proteína adaptadora Grb2, y Vav. De forma similar, la interacción de 2B4 con CD48, ambos miembros de la familia de la molécula de activación del linfocito de señalización (SLAM), inicia señales que conducen a la fosforilación de Vav. Vav fosforilado inicia una señalización y movilización ulteriores de la función efectora de la célula NK.

NKG2D, un receptor de activación expresado por todas las células NK es un homodímero del polipéptido CD314 y similar a CD94:NKG2A en estructura y organización. NKG2D tiene varios tipos de ligando (véase la figura 12-2). Las **glucoproteínas MIC** son un tipo y se denominan de este

modo debido a que se parecen a las cadenas pesadas de MHC clase I y se codifican por genes en la región de clase I del complejo HLA. A diferencia de las moléculas MHC clase I, las proteínas MIC (**MIC-A** y **MIC-B**) no están presentes en las células saludables, no se relacionan con la microglobulina β2 y no unen péptidos. Las proteínas MIC pertenecen a un grupo de **proteínas de estrés** que sólo se producen cuando hay células en problemas. Se expresan cuando las células se estresan, ya sea por infección, transformación maligna, temperatura elevada u otros medios. Cuando NKG2D en una célula NK reconoce a MIC en una célula infectada, se inducen señales que conducen a la fosforilación y activación de Vav1 y por tanto a la activación de la citotoxicidad de las células NK. Esto resulta en la muerte de la célula infectada y al reclutamiento de otras células efectoras al tejido enfermo (figura 12-6, recuadro derecho).

Al examinar CD94:NKG2A y NKG2D, se aprecia un equilibrio entre la expresión de moléculas MHC clase I o MIC y la participación de receptores de células NK de inhibición o activación. Las células sanas se relacionan con la expresión de MHC clase I y la inhibición de células NK, en tanto que las células enfermas se relacionan con la expresión de MIC y la activación de las células NK. En el genoma está presente la evidencia de una sociedad a largo plazo de las moléculas MIC y MHC clase I. La región HLA clase I consiste de múltiples ladrillos genómicos de alrededor 100 kilobases de longitud que contienen un gen MIC y un gen MHC clase I.

12-4 Los receptores de células NK similares a inmunoglobulinas reconocen epítopos polimórficos de HLA-A, HLA-B y HLA-C

Las células NK utilizan el receptor CD94:NKG2A para valorar la cantidad de moléculas HLA-A, B y C en una posible célula blanco, como puede establecerse por la cantidad de HLA-E en la superficie celular. En la población humana, los polipéptidos CD94, NKG2A y HLA-E no tienen casi variación genética, de modo que esta estrategia funciona igualmente bien para todos los individuos, sin importar sus diferentes tipos HLA. Su desventaja es la insensibilidad a la pérdida selectiva de la expresión de un locus o alotipo de HLA clase I, que son características comunes de células infectadas con virus y tumores. Debido a que HLA-C se expresa a la décima parte del nivel de HLA-A y B, la pérdida selectiva de la expresión HLA-C reduce la cantidad total de HLA clase I en sólo 9%; y para HLA-A y B, la pérdida selectiva de un alotipo reduce la expresión total en 23%. Por estos motivos, existen receptores inhibidores de NK que reconocen los determinantes polimórficos de las moléculas HLA-A, B y C, y que se usan para complementar CD94:NKG2A. Estos receptores inhibidores son parte de los **receptores de células citolíticas similares a inmunoglobulinas (KIR).**

Los sitios de unión a ligando de KIR abarcan dos o tres dominios tipo inmunoglobulina y no están relacionados en absoluto con los sitios de unión tipo lectina de CD94:NKG2A y NKG2D. Al igual que los receptores de linfocitos T y CD94:NKG2A, los KIR de inhibición se unen a la cara que mira hacia arriba de la molécula MHC clase I formada por las dos hélices α y el péptido unido (véase la sección 5-17). La diferencia es que KIR (y CD94:NKG2A) abarca menos de la cara que los receptores de linfocitos T, sólo la parte que involucra a la fracción terminal amino de la hélice α2 y las partes de terminal carboxi del péptido unido y la hélice α1 (figura 12-7).

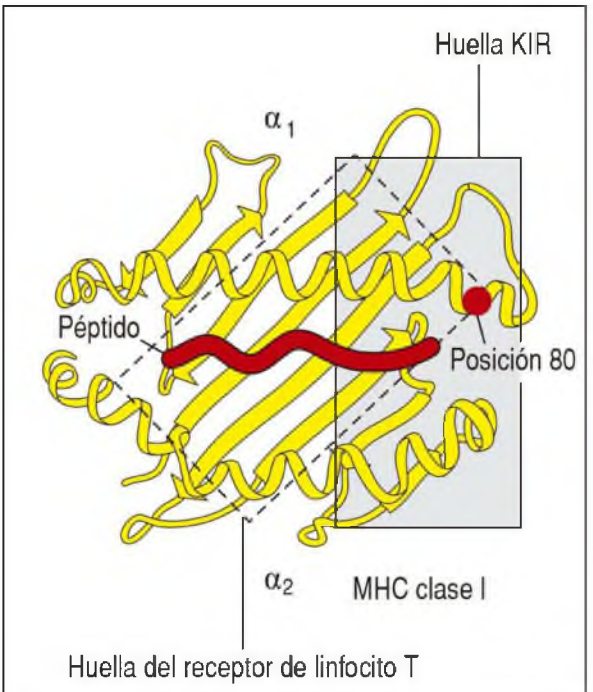
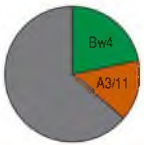


Figura 12-7 Los receptores de células citolíticas tipo inmunoglobulina (KIR) se unen a la misma cara de la molécula MHC clase I que el receptor de linfocitos T. El diagrama muestra la estructura de los dominios α_1 y α_2 de una molécula MHC clase I. Las partes superiores de las dos hélices α y del péptido unido en el surco entre ellas forman la cara que interactúa con los receptores de linfocitos T y KIR. El rectángulo delineado con una línea punteada muestra la parte de la cara MHC clase I que interactúa con los receptores de linfocitos T; el rectángulo delineado con una línea sólida muestra la parte que interactúa con KIR.

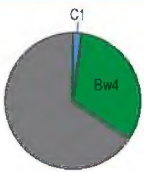
La variación de secuencia en la parte terminal carboxi de la hélice α1,

notablemente en la posición 80 (véase la figura 12-7), resulta en cuatro estructuras alternativas que son reconocidas por los diferentes KIR de inhibición. Estas estructuras también se describen como ligandos KIR o epítopos de HLA clase I. La fuente primaria de ligandos KIR es HLA-C, con HLA-A y HLA-B en papeles secundarios. Como reflejo de esta jerarquía, todos los alotipos HLA-C funcionan como ligandos para KIR, en tanto que sólo una minoría de los alotipos HLA-A y B tienen esta función. Cada alotipo HLA-C porta ya sea el epítopo C1 o C2, el epítopo Bw4 es transportado por algunos alotipos HLA-A y B y el epítopo Bw4 algunos alotipos HLA-A y B, y el epítopo A3/11 es transportado por una subserie diferente de alotipos HLA-A de los que transportan al epítopo Bw4 (figura 12.8, tres recuadros superiores).

HLA-A



HLA-B



HLA-C

KIR cognados		
KIR	**Especificidad del epitopo**	**Señal**
3DL1	Bw4	Inhibición
3DL2	A3/11	Inhibición
2DL1	C2	Inhibición
2DL2/3	C1	Inhibición
2DS1	C2	Activación
2DL4	HLA-G	Activación

Figura 12-8 Distribución entre los alotipos HLA-A, B y C de los cuatro epítopos reconocidos por los KIR. Las gráficas de pastel en los tres recuadros superiores muestran la proporción de los alotipos HLA-A, B y C que portan los epítopos A3/11, Bw4, epítopos C1 y C2. Dos alotipos HLA-B divergentes, HLA-B*46 y HLA-B*73 portan el epítopo CI. El recuadro inferior muestra el KIR que reconoce cada uno de los cuatro epítopos y también HLA-G, y si tienen o no una función de señalización activadora o inhibitoria.

Seis de los KIR son receptores para las moléculas HLA clase I (figura 12-8, recuadro inferior). Comprenden cuatro receptores de inhibición y dos de activación. Los KIR se denominan de acuerdo con el número de sus dominios tipo Ig, ya sea 2D o 3D y la longitud de su cola citoplásmica, ya sea L para largo o S para corto. KIR3DL1 y KIR3DL2 son receptores de inhibición que reconocen a los epítopos Bw4 y A3/11, respectivamente. El epítopo C1 es reconocido por KIR2DL2/3 de inhibición, en tanto que el epítopo C2 es reconocido por KIR2DL1 de inhibición y KIR2DS1de activación. El segundo receptor de activación, KIR2DL4, es específico para HLA-G, que sólo se expresa por una subserie de células trofoblásticas fetales durante el embarazo.

Debido a que cada uno de los cuatro epítopos sólo es transportado por una subserie de alotipos HLA-A, B o C, los individuos pueden tener entre uno y cuatro de los epítopos. Esta es una forma en que las interacciones entre HLA clase I y KIR de inhibición diversifican la reactividad y las respuestas de las células NK. Por ejemplo, los individuos homocigotos para C1 y para el KIR de inhibición específico de C1 tienen más probabilidades de acabar con una infección aguda por el virus de la hepatitis C que otros individuos. Al igual que HLA-A, B y C, los cuatro KIR de inhibición son altamente polimórficos. El polimorfismo afecta varias características de las proteínas KIR: su nivel de expresión en la superficie celular, la fuerza de su unión a HLA clase I y la fuerza de la señal de inhibición. La combinación del polimorfismo KIR con el polimorfismo de HLA clase I es una segunda manera de diversificar la reactividad y la respuesta de las células NK humanas. Por ejemplo, entre las personas infectadas con VIH, la combinación de Bw4 y el KIR de inhibición específico de Bw4 hace más lenta la progresión de la enfermedad, pero a un grado variable dependiente del alelo *KIR3DL1* y del alotipo HLA-A o B que porta el epítopo Bw4.

Aunque CD94:NKG2A y KIR de inhibición son muy diferentes a nivel estructural, los mecanismos por los que las células NK usan KIR de

inhibición para valorar la integridad de las posibles células blanco y son iguales que para CD94:NKG2A. La diferencia clave es que la unión de CD94:NKG2A con HLA-E monitorea el efecto combinado de los seis alotipos HLA-A, B y C expresados en la superficie de las células blanco, en tanto que KIR es monitoreado por entre uno y cuatro de los seis alotipos, dependiendo del tipo HLA de la persona. CD94:NKG2A y KIR son receptores de inhibición de células NK con especificidades complementarias para MHC clase I. Actúan en conjunto para hacer a las células NK tolerantes a la expresión normal de MHC clase I, pero con respuesta a los cambios patológicos en esa expresión.

12-5 Las células NK están preparadas para detectar cambios patológicos en la expresión de MHC clase I

Las células NK adquieren receptores de inhibición de las moléculas MHC clase I en etapas tardías de su desarrollo en la médula ósea. El receptor CD94:NKG2A se expresa primero, seguido por los KIR. Una característica clave de la estrecha familia génica KIR es la presencia de promotores bidireccionales que compiten, en que la transcripción hacia adelante conduce a la expresión génica y la transcripción inversa conduce al silenciamiento génico mediado por metilación de DNA. Este es un proceso aleatorio que genera células NK que expresan diferentes cantidades de genes KIR en diferentes combinaciones. Esta **expresión salpicada** de los genes KIR produce células NK individuales que tienen fenotipos KIR estables y una población de células NK que tienen diversos fenotipos KIR.

Para ser eficaces en la detección de cambios en la expresión de las moléculas propias de MHC clase **I**, una célula NK debe expresar un receptor de inhibición que reconozca a una molécula propia de MHC clase I. Este receptor puede ser ya sea CD94:NKG2A o un KIR de inhibición. Una vez que las células NK en desarrollo adquieren sus receptores de inhibición, los ponen a prueba frente a las moléculas MHC clase I de las células de la médula ósea. Si un receptor de inhibición encuentra una molécula MHC clase I cognada entonces emite una señal, lo que inicia un proceso conocido como **preparación de las células NK,** que hace a las células NK sensibles a la pérdida de auto-MHC clase I. Las moléculas de señalización de inhibición producidas durante estas interacciones iniciales actúan sobre las vías de señalización de los receptores de activación de las células NK para crear un equilibrio entre las señales de activación e inhibición (figura 12-9). En esta situación, donde la célula NK interactúa con una célula sana que expresa concentraciones normales de moléculas propias de MHC clase I, la célula no responde debido a que la señalización de los receptores de activación ha sido cancelada por la señalización de los receptores de inhibición.

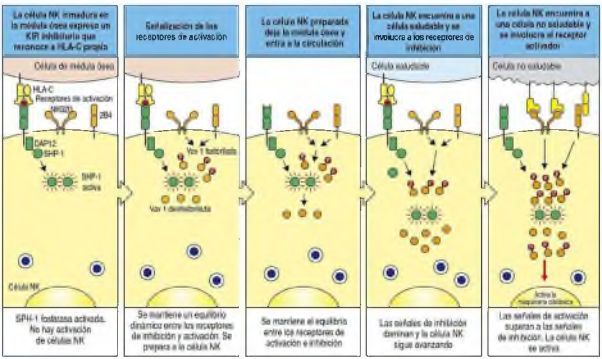


Figura 12-9 La preparación de las células NK implica equilibrar las vías de señalización para la inhibición y activación. Las señales que provienen de los receptores inhibitorios activan SHP-1 (primer recuadro), que bloquea las vías de activación al desfosforilar Vav (segundo recuadro). Este equilibrio de la activación y la inhibición es la preparación que hace madurar a la célula NK, que entonces deja la médula ósea para entrar a la circulación y a los tejidos (tercer recuadro). Este equilibrio se mantiene cuando la célula NK interactúa con las células saludables (cuarto recuadro), pero cuando se encuentra a una célula no saludable (quinto recuadro), las señales inhibitorias disminuyen y las señales de activación aumentan, debido a que los ligandos para los receptores de activación se expresan en la célula no saludable. La célula NK se activa por completo y la célula no saludable pronto se exterminará.

Una vez que están preparadas, las células NK entran a la circulación. Si encuentran entonces a una célula no saludable con MHC clase I reducidas, las señales que provienen del receptor de inhibición serán más débiles que aquellas generadas durante su preparación. En contraste, las señales de activación no se reducirán y probablemente aumenten debido a la presencia de las células no saludables de las proteínas de presión y los antígenos del patógeno que proporcionan ligandos para los receptores de activación. Las señales de activación superan así a las señales de inhibición y la célula NK recibe indicaciones para atacar a la célula blanco no saludable.

Una consecuencia importante de la preparación de las células NK es que la fuerza de un receptor de inhibición de la célula NK se correlaciona directamente con la fuerza de su activación en respuesta a la pérdida de

MHC clase I. En otras palabras, los receptores de inhibición más fuertes son responsables de células NK más fuertes. De esta forma, un receptor de inhibición de las células NK para auto MHC clase I controla tanto su tolerancia a sí mismo como su respuesta a la infección. CD94:NKG2A fue el primero de los receptores de inhibición de MHC clase I en evolucionar y es el primero expresado durante el desarrollo. Las células que en un inicio expresan CD94:NKG2A pero que más adelante son preparadas por los KIR pueden perder la expresión de CD94:NKG2A (figura 12-10).

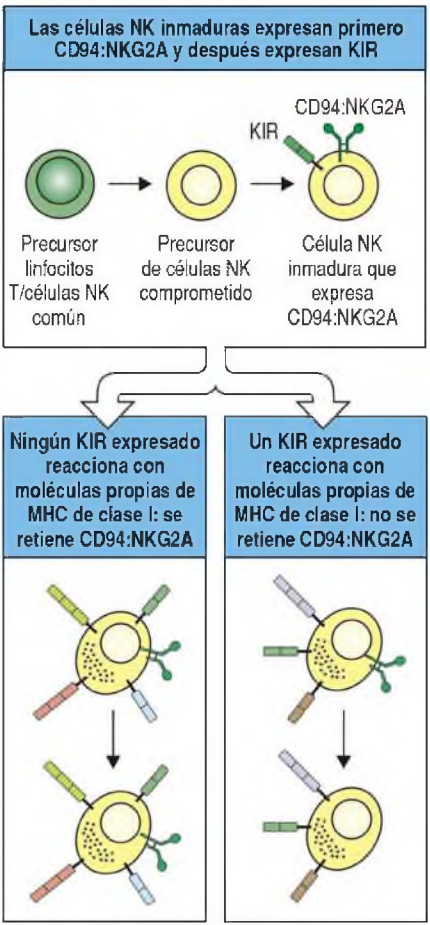

Las células NK inmaduras expresan primero CD94:NKG2A y después expresan KIR
CD94:NKG2A
KIR
Precursor linfocitos T/células NK común
Precursor de células NK comprometido
Célula NK inmadura que expresa CD94:NKG2A
Ningún KIR expresado reacciona con moléculas propias de MHC de clase I: se retiene CD94:NKG2A
Un KIR expresado reacciona con moléculas propias de MHC de clase I: no se retiene CD94:NKG2A

Figura 12-10 Adquisición de células NK de los receptores inhibitorios para moléculas de MHC clase I propio. En el desarrollo de células NK, el receptor inhibitorio CD94:NKG2A, con amplia especificidad para MHC clase I se expresa primero. De forma subsecuente se expresan los genes KIR. Las células NK expresan diferentes números y combinaciones de KIR. Si ninguno de los KIR expresados reconocen a la molécula de MHC clase I propia, la célula NK retiene la expresión de CD94:NKG2A como su único receptor de inhibición para moléculas de MHC clase I propias (recuadro inferior izquierdo). Si uno de los KIR expresados por la célula NK reconoce a la molécula de clase I propia, entonces la célula suele, aunque no siempre, desactivar la expresión de CD94:NKG2A y usa KIR como receptor inhibitorio para moléculas propias de MHC de clase I.

Para analizar un ejemplo específico de preparación, considere una persona que tiene alotipos HLA-C que portan el epítopo C1 pero no el epítopo C2. En la médula ósea, las células NK inmaduras que portan el receptor KIR2DL3 de inhibición específico de C1 son preparadas por C1 y maduran para responder a las células que no están sanas con una expresión C1 alterada (figura 12-11, recuadros superiores). Sin embargo, en personas que tienen alotipo HLA-C C2 y carecen de C1, una célula NK que porta sólo KIR2DL3 no recibirá educación y por lo tanto no atacará ni las células tisulares sanas del cuerpo o las que no están sanas (figuras 12-11, recuadros inferiores). Si estas células expresan un segundo receptor de inhibición de moléculas de MHC clase I propias, ya sea otro KIR de inhibición o CD94:NKG2A (que reconoce HLA-E), pueden prepararse mediante este receptor.

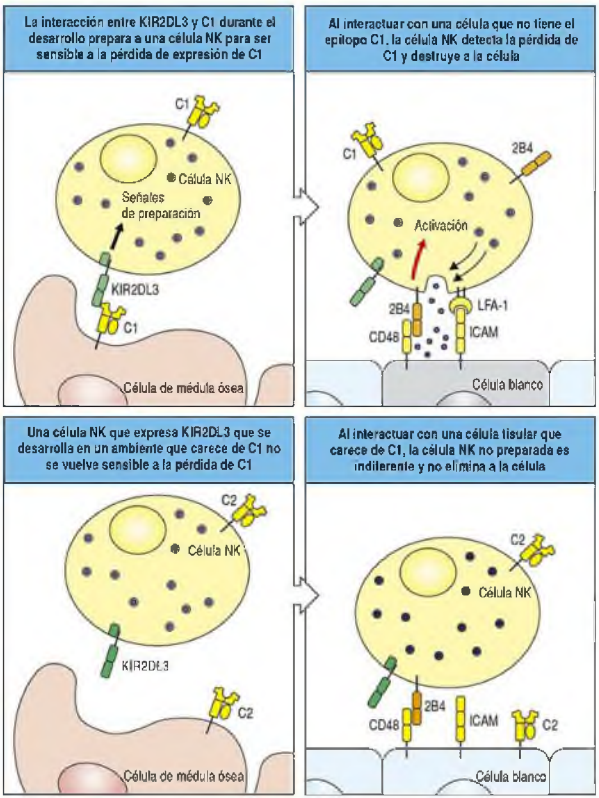


Figura 12.11 Las células NK son preparadas por receptores inhibitorios que reconocen auto-MHC clase I. Los recuadros superiores muestran la preparación por C1 de una célula NK que expresa al receptor inhibitorio específico de C1 KIR2DL3. La interacción de C1 con KIR2DL3 desarrolla una señal inhibitoria que calibra a la célula NK para saber qué grado de inhibición se espera de las células saludables que expresan el epítopo C1 (recuadro izquierdo). La célula NK puede responder entonces a las células tisulares que carecen de C1. En el experimento de

laboratorio que se muestra en el recuadro derecho, la célula NK está destruyendo a células aisladas de un miembro de la familia que no tiene C1. Las interacciones adhesivas entre LFA-1 en la célula NK e ICAM en la célula blanco son fundamentales para la respuesta de la célula NK. Los recuadros inferiores muestran la falta de preparación de una célula NK en desarrollo que tiene KIR2DL3 como el único receptor inhibitorio en una persona que no tiene el epítopo C1, sólo C2. Dado que KIR2DL3 no encuentra C1, la célula NK recibe señales inhibitorias de formación (recuadro izquierdo). Si la célula NK interactúa de forma subsecuente con las auto-células tisulares que carecen de C1, no responde.

Las células NK que expresan CD94:NKG2A rara vez expresan un KIR inhibitorio que reconoce MHC de clase I propio, lo que indica que CD94:NKG2A a menudo se usa como receptor de respaldo cuando no hay un KIR de inhibición que reconoce moléculas de MCH de clase I propio. Las células NK que no son preparadas por un receptor de inhibición MHC clase I pueden abandonar la médula ósea y se dirigen a la circulación. Sus funciones siguen siendo desconocidas. Las investigaciones que se están realizando sugieren que la preparación no es un proceso irrevocable que sólo ocurre una vez en la vida de una célula NK. En lugar de ello, la preparación primaria recibida en la médula ósea puede suplementarse o modificarse mediante una preparación secundaria, cuando las células NK se establecen en otros tejidos.

La preparación de CD94:NKG2A por HLA-E es similar en todas las personas y produce células NK con fuerza intermedia para responder a una pérdida de moléculas de MCH de clase I propio. En contraste, la preparación de KIR por los alotipos HLA-A, B y C es altamente variable y produce células NK con respuestas que varían tanto más arriba y más abajo que lo logrado por CD94:NKG2A. Esto muestra cómo la variación polimórfica de HLA clase I y KIR se combina para diversificar la capacidad funcional de las células NK entre individuos y la población humana. Las proporciones relativas de las células NK preparadas por CD94:NKG2A y KIR varían con el número de ligandos KIR llevados por el tipo tisular particular de HLA-A, B y C. En personas con un ligando KIR, por lo general C1, la preparación de las células NK es dominada por CD94:NKG2A, en tanto que las personas con los cuatro ligandos KIR tienen una representación más uniforme de células NK preparadas por KIR y CD94:NKG2A.

12-6 Diferentes complejos genómicos codifican receptores de células NK tipo lectina y tipo inmunoglobulina

Tanto CD94:NKG2A tipo lectina como KIR tipo inmunoglobulina funcionan para reconocer a las moléculas MHC clase I y transmitir señales inhibitorias a las células NK. Son un ejemplo de **evolución convergente** en que la selección natural actúa de forma independiente, pero de forma similar, sobre dos módulos de proteínas diferentes y produce la misma función. Esta evolución paralela ocurrió en dos diferentes partes del genoma (figura 12-12). Los genes CD94 y NKG2A se encuentran en el cromosoma 12 en el **complejo citolítico natural (NKC)**, una región de las familias de genes que codifican a los receptores tipo lectina de las células NK y otros leucocitos, lo que incluye NKG2D. En contraste, el **complejo receptor de leucocitos (LRC)** en el cromosoma 19 está lleno de genes que codifican a los receptores tipo inmunoglobulina expresados por las células NK y otros leucocitos. Esta es la ubicación de la familia de genes KIR, flanqueada por un lado por el gen que codifica al receptor Fc para IgA (FcαR) y por el otro por la familia de genes que codifican a los receptores leucocíticos tipo inmunoglobulina (LILR). Los LILR incluyen LILRB1, un receptor de inhibición de células NK con amplia especificidad para las moléculas HLA clase I.

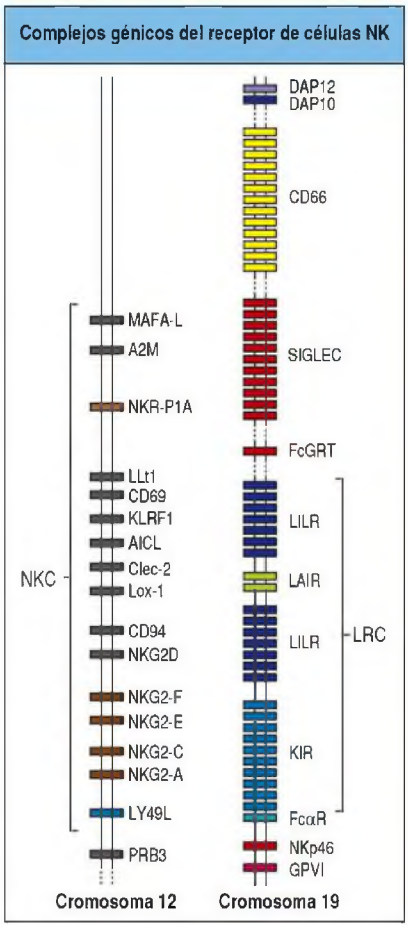

Complejos génicos del receptor de células NK
DAP12
DAP10
CD66
MAFA-L
A2M
SIGLEC
NKR-P1A
FcGRT
LLt1
CD69
KLRF1
LILR
AICL
NKC
Clec-2
LAIR
Lox-1
LRC
CD94
LILR
NKG2D
NKG2-F
NKG2-E
KIR
NKG2-C
NKG2-A
LY49L
FcαR
NKp46
PRB3
GPVI
Cromosoma 12
Cromosoma 19

Figura 12-12 Muchos receptores de células NK son codificados por genes en uno de dos complejos genéticos. El complejo citolítico natural (NKC) en el cromosoma 12 codifica receptores de células NK tipo lectina, en tanto que el complejo del receptor leucocítico (LRC) en el cromosoma 19 codifica receptores de células NK que son miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas. El LCR comprende las familias génicas del receptor de células citolíticas tipo inmunoglobulina (KIR), el receptor de leucocitos tipo inmunoglobulina (LILR) y el receptor relacionado con leucocitos tipo inmunoglobulina (LAIR). Flanqueando al LCR se encuentran los genes que codifican otras moléculas tipo inmunoglobulina del sistema inmunitario, lo que incluye al receptor NKp46 de las células NK y las moléculas adaptadoras de señalización DAP10 y DAP12 que transducen señales de los receptores de células NK de activación. Figura basada en datos cortesía de John Trowsdale.

Debido a que KIR y los genes HLA clase I se encuentran en diferentes cromosomas, estos receptores y ligandos polimórficos se segregan de forma independiente en familias y poblaciones. En consecuencia, los padres con frecuencia tienen interacciones ligando-receptor de las que carecen sus hijos, y viceversa. Esta segregación aumenta la diversidad poblacional de las interacciones KIR y HLA clase I, pero impide las mejorías y optimización de la interacción entre pares particulares de KIR y moléculas HLA clase I. En consecuencia, este tipo de sistema ligando-receptor es inherentemente inestable, como se hace evidente en una comparación entre los humanos y otras especies.

Los equivalentes a la familia KIR humana sólo se encuentran en los primates superiores, los monos y los simios. En primates inferiores, LCR contiene un solo gen KIR no funcional. El LRC murino no tiene genes KIR, pero en NKC hay una familia de genes que codifica a los receptores Ly49 tipo lectina que reconocen a los determinantes polimórficos de MHC clase I y tienen otras propiedades que prácticamente son paralelas a las de KIR humano (figura 12-13). Esto nuevamente es resultado de una evolución convergente. En contraste, NKC humano tiene un solo gen Ly49 no funcional. Este patrón, en que un sistema de receptores MHC clase I florece en una especie pero está ausente en otra, muestra cómo estos sistemas tienen una propensión a colapsarse, que es lo que ocurriría si los ligandos y los receptores se segregaran entre sí. Esta situación puede surgir de casualidad o como consecuencia de la selección sobre otras funciones en las moléculas MHC clase I, como la generación de la inmunidad de linfocitos T CD8. El efecto general es que estos sistemas de receptores variables de células NK para MHC clase I evolucionan con mayor rapidez que otras familias de genes del sistema inmunitario, lo que incluye las

familias de inmunoglobulina y receptor de linfocitos T de la inmunidad adaptativa.

Similitudes entre receptores KIR humanos y Ly49 murinos
Reconocen determinantes polimórficos de las moléculas MHC clase I
Preparan a las células NK para responder a las moléculas de MCH clase I propia faltantes
Comprenden receptores inhibitorios polimórficos y receptores de activación no polimórficos
Usan las mismas vías de activación e inhibición de transducción de señal
Presentan expresión variegada mediante la cual las células NK expresan diferentes números y combinaciones de receptores
Organización de familias génicas en dos regiones de variación de contenido génico unidas por genes de marco de referencia conservado

Figura 12-13 Similitudes entre receptores KIR humanos y Ly49 murinos. Aunque los KIR humanos tienen sitios de unión a ligandos constituidos por dominios tipo inmunoglobulina, y los receptores Ly49 murinos están hechos de los dominios tipo lectina, sus propiedades biológicas y sus funciones son bastante similares. Esta convergencia independiente en una función similar se conoce como evolución convergente.

12-7 Los haplotipos KIR humanos están disponibles en dos formas distintivas

La región MHC es la más diversa en el genoma humano y es la región que tiene una relación más fuerte con la enfermedad. La familia del gen KIR también es inusualmente diversa y también tiene una fuerte relación con la enfermedad humana, a menudo en combinación con genes HLA clase I. Un componente de la variación es que los genes KIR presentan polimorfismo alélico; un segundo componente es que los haplotipos KIR difieren en la cantidad de genes y en los tipos de genes que contienen. Esto se denomina variación en el contenido de genes. Tres genes comunes a todos los haplotipos se conocen como los genes de marco de referencia debido a que definen la organización básica del haplotipo KIR. Ubicados en los dos extremos del locus y en el centro, los genes del marco de referencia flanquean dos regiones –la región centromérica y la región telomérica- que tienen un contenido génico variable (figura 12-14). La región centromérica contiene genes que codifican los receptores de inhibición HLA-C; la región telomérica contiene genes que codifican los receptores de inhibición HLA-A y B. Los genes están dispuestos en estrecha proximidad y están separados por secuencias homólogas cortas que han sido sitio de eventos de recombinación asimétrica. Estos eventos han creado la diversidad de contenido génico, pues pueden duplicar y borrar genes KIR y al cambiar colas citoplásmicas convierten a los receptores de inhibición en receptores de activación.

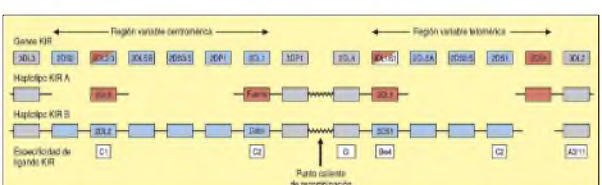


Figura 12-14 Organización de los genes KIR y los dos grupos de haplotipos KIR. Cada recuadro corresponde a un gen KIR diferente. La línea superior muestra los 15 genes KIR y su orden en el locus. Las siguientes dos líneas de recuadros muestran haplotipos KIR A (segunda línea) y KIR B (tercera línea). Los genes de marco de referencia están sombreados de gris; los genes o alelos que son típicos de los haplotipos A y B están coloreados de rojo y azul, respectivamente. Los recuadros blancos en la línea inferior muestran el epítopo HLA clase I reconocido por ese KIR

en particular. El sitio de recombinación entre las regiones centroméricas y teloméricas del contenido génico variable está indicado por la línea discontinua. Los alelos 2DL1 del haplotipo A codifican a fuertes receptores C2 inhibitorios, en tanto que los alelos 2DL1 de los haplotipos B codifican receptores inhibitorios C2 débiles.

Para ambas regiones centroméricas y teloméricas hay dos tipos distintivos de motivo génico KIR, designadas A y B. Los motivos A se conservan y enriquecen para genes polimórficos que codifican receptores de inhibición para moléculas HLA clase I. Los motivos B son variables y están enriquecidos con genes no polimórficos que codifican receptores de activación que reconocen a las moléculas HLA clase I. Los motivos A se correlacionan con una preparación más sólida y con células NK que median respuestas inflamatorias más fuertes, en tanto que los motivos B se correlacionan con una preparación más débil y con células NK que median respuestas inflamatorias más débiles. Para la mayoría de las enfermedades relacionadas con KIR, las correlaciones son con diferencias que distinguen entre los motivos A y B. Estos datos, y el hecho de que los motivos KIR A y B estén presentes en todas las poblaciones humanas, respaldan una selección en equilibro que mantiene los dos motivos. Los motivos KIR A humanos son similares a los motivos KIR que se encuentran en chimpancés y otros simios, en tanto que los motivos KIR B son únicos de la especie humana. El beneficio probable de los haplotipos KIR B fue la mejoría que hicieron a la reproducción humana, como se describe más adelante en la sección 12-9.

12-8 La infección con citomegalovirus induce proliferación de las células NK que expresan el receptor HLA-E de activación

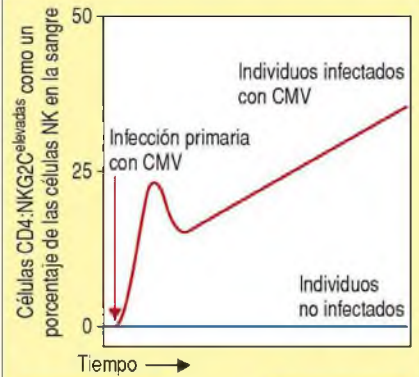
Una característica fundamental de la inmunidad adaptativa es que un patógeno infeccioso afecta de forma permanente la composición de las poblaciones de linfocitos B y linfocitos T en el hospedador humano. En el curso de la respuesta inmunitaria, clones de células específicas de antígeno proliferan y dan origen a poblaciones de células de memoria longevas. Dadas las muchas similitudes entre las células NK y los linfocitos T, se ha propuesto que las poblaciones de células NK también se adaptan a las infecciones y cambian en el proceso.

Hasta la fecha, el mejor ejemplo de este fenómeno proviene del análisis de las células NK en las infecciones por citomegalovirus (CMV). Al igual que otros herpesvirus humanos, CMV se ha sometido a una extensa coevolución con su hospedador humano y ha adquirido mecanismos para evadir los sistemas inmunitarios humanos y establecer infecciones persistentes que duran mientras vive el hospedador. Durante este tiempo, periodos extendidos de latencia van intercalados por episodios de infección activa y síntesis de partículas virales. Casi todas las infecciones por CMV son asintomáticas o sólo causan síntomas menores similares a los de una infección leve por gripe. Cuando ocurre una enfermedad grave, involucra a personas con algún grado de inmunodeficiencia: recién nacidos, pacientes infectados con VIH, pacientes que toman inmunosupresores después del trasplante de un órgano o de algún tejido, y pacientes con inmunodeficiencia genética. CMV es el herpesvirus humano estudiado con mayor detalle, debido a que las embarazadas pueden transmitir el virus al feto y, en países desarrollados, CMV causa más problemas con el embarazo y defectos congénitos que cualquier otro virus. Los lactantes que nacen con infección congénita con CMV pueden presentar enfermedades gastrointestinales, bajo peso al nacer, hipoacusia y discapacidades del desarrollo.

El genoma del CMV codifica varias proteínas que interfieren con la presentación de los péptidos virales por parte de las moléculas MHC clase I y de este modo evitan que los linfocitos T CD8 eliminen a las células infectadas y pongan fin a la infección. La infección por CMV también reduce la expresión de MHC clase I de superficie celular, lo que hace a las

células infectadas susceptibles al ataque por las células NK. De forma consistente con este mecanismo, la sangre de los donantes sanos infectados con CMV contiene numerosas células NK de un tipo que es raro en la sangre de los donantes sanos no infectados, pero que se vuelve abundante en respuesta a la infección por CMV. Estas células NK se distinguen por el receptor de activación **CD94:NKG2C**, un heterodímero de los polipéptidos CD94 y NKG2C (CD159c) que reconoce HLA-E (figura 12-15). CD94:NKG2C es estructuralmente muy similar a CD94:NKG2A de inhibición pero tiene una función de señalización complementaria, una afinidad más débil para HLA-E y se expresa en una subserie diferente de células NK que CD94:NKG2A.

Cambios en la expresión de receptores de células NK durante la infección por CMV



Fenotipo de células NK vírgenes activadas por CMV		Fenotipo de células NK efectoras con diferenciación terminal producidas por la activación de CMV
$NKG2C^{+}$ $NKG2A^{+}$ KIR^{+} $LICRB1^{+}$ $NKp30^{++}$ $NKp46^{++}$ $NKG2D^{++}$ $CD16^{++}$ $CD57^{+}$	Infección por CMV → Proliferación celular	$NKG2C^{++}$ $NKG2A^{-}$ KIR^{++} $LICRB1^{++}$ $NKp30^{+}$ $NKp46^{+}$ $NKG2D^{++}$ $CD16^{++}$ $CD57^{++}$

Figura 12-15 La infección por CMV causa la proliferación de células NK que expresan CD94:NKG2C, un receptor de activación que reconoce HLA-E. Las células NK expresan el receptor HLA-E de activación CD94:NKG2C son raras en la sangre humana y tienen el fenotipo que se muestra en el recuadro inferior izquierdo. Los superíndices ++, + y – denotan células con expresión alta, baja o ausente del marcador de superficie celular determinado. Cuando estas células se activan para proliferar y diferenciarse por la infección con CMV, adquieren el fenotipo que se muestra en el recuadro inferior izquierdo. La gráfica en el recuadro superior muestra la expansión en la cifra de células CD4:NKG2C^{++} al paso del tiempo, después del inicio de la infección por CMV.

Para pacientes que presentan enfermedad manifiesta al infectarse con CMV, el tamaño de la población expandida de células NK que expresan CD94:NKG2C se correlaciona con la gravedad de los síntomas y puede convertirse en 50% de las células NK en la sangre. Una vez que la infección esta controlada y se recupera la salud, la sangre mantiene un nivel estable de células NK que expresan CD94:NKG2C. Estas células NK tienen un elevado potencial citotóxico, pero no responden a las citocinas y rara vez proliferan. También transportan KIR preparados por auto-HLA-C, así como CD57, un marcador de diferenciación terminal para linfocitos T CD8 citotóxicos. Estas propiedades son características de células NK efectoras diferenciadas de forma terminal, consistentes con que el objetivo de las células NK que expresan CD94:NKG2C sea controlar episodios de reactivación de CMV al eliminar a células infectadas por virus y productoras de virus. La expansión de esta subserie de células NK representa una adaptación evolutiva del hospedador humano a la infección crónica por CMV. Las expansiones de células NK específicas de virus no se aprecian para infecciones con otros herpesvirus humanos, como el virus de la varicela zoster (VZV), virus de Epstein-Barr (EBV) y virus del herpes simple (HSV), si bien varias infecciones con estos virus son las características distintivas de los pacientes que carecen de células NK.

12-9 Las interacciones de las células NK uterinas con las moléculas MHC clase I fetales afectan el éxito reproductivo

La comparación de los genomas mamíferos muestra que los genes de los sistemas reproductivo e inmunitario son los genes más variables: tanto entre especies como intraespecies. La distinción se deriva en parte porque la defensa inmunitaria y la reproducción son funciones fisiológicas vitales que son esenciales para la supervivencia de los individuos, poblaciones y especies. Esto es cierto para otros sistemas fisiológicos, pero su genética no es tan variable. El sistema inmunitario se distingue por su interacción perpetua con microorganismos diversos de evolución rápida. Esto inevitablemente ejerce fuertes presiones impredecibles de selección que representan una amenaza para la vida y requieren de cambio constante y adaptación por las muchas familias de genes del sistema inmunitario.

En tanto que la inmunidad innata y la adaptativa han coexistido durante 400 millones de años, la reproducción placentaria en mamíferos es una innovación reciente, que data de hace unos 125 millones de años. Como es usual con los inventos biológicos, la evolución de la reproducción placentaria explotó moléculas, células y tejidos que ya existían. Las células NK son apenas uno de los varios componentes del sistema inmunitario que fueron cooptados por la reproducción. Esto es evidente en las regiones del cromosoma 19 que flanquean a LRC. Contienen muchos genes que contribuyen a la inmunidad y/o la reproducción.

La reproducción placentaria puede considerarse como una estrategia para proteger a los muy pequeños cuando son más vulnerables a la infección y otros riesgos ambientales. El feto en desarrollo está secuestrado del mundo exterior en un ambiente estéril y nutritivo dentro del cuerpo materno. Los primeros mamíferos placentarios fueron pequeñas criaturas similares a ratones, pero después de la extinción de los dinosaurios, los mamíferos fueron capaces de diversificarse y ocupar numerosos nichos ecológicos. Esto implicó una intensa competencia entre especies de mamíferos, en que su tamaño, morfología, fisiología y conducta se diversificaron. Para seguir el paso de estos avances se requirió un ajuste continuo de la anatomía, fisiología y genes que participan en la reproducción, como se refleja en la diversidad de los genomas de los mamíferos modernos.

Como se presentó en el capítulo 3, las células NK uterinas cooperan con

las células trofoblásticas fetales durante la formación placentaria al inicio del embarazo (véase la sección 3-18). La capa externa de la placenta, denominada trofoblasto, contiene las únicas células fetales que tienen contacto directo con la sangre y los tejidos maternos. Un tipo de célula trofoblástica, la célula trofoblástica extravellosa, invade el tejido uterino y convierte vasos sanguíneos maternos estrechos, llamados arterias en espiral, en los conductos más anchos que se requieren para suministrar a la placenta sangre materna. Esto, a su vez, permite que la placenta proporcione oxígeno y nutrientes al feto en crecimiento a lo largo del embarazo. Algunos trofoblastos extravellosos invaden la luz de las arterias en espiral, denudan el endotelio y lo remplazan con trofoblastos. Otros denudan y remplazan de forma similar el músculo liso del exterior de las arterias. La función de las células NK uterinas es controlar las células trofoblásticas extravellosas, que son células agresivas que tienen propiedades en común con las células tumorales. La profundidad a la que se invaden las arterias es fundamental, debido a que las complicaciones del embarazo se relacionan con una invasión que es ya sea muy profunda o muy superficial (figura 12-16).

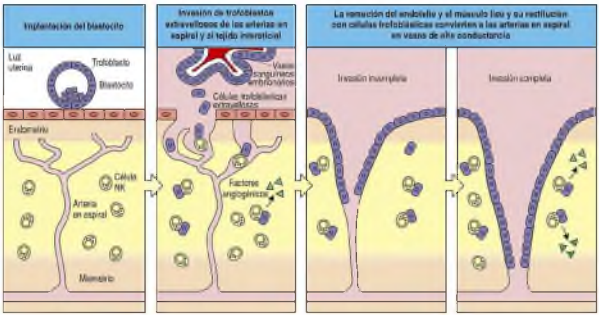


Figura 12-16 Las células NK uterinas auxilian a las células trofoblásticas extravellosas fetales para proporcionar a la placenta un suministro adecuado de sangre materna. El primer recuadro muestra el estado de la pared uterina antes de los implantes de blastocitos. El segundo recuadro muestra una etapa posterior en que la placenta se está desarrollando y el embrión ha desarrollado su propio suministro sanguíneo. Las células trofoblásticas extravellosas han dejado una capa principal de trofoblastos y han invadido el tejido uterino, donde interactúan con, y son controladas por, las células NK uterinas. El recuadro tercero y cuarto muestra el ensanchamiento de

las arterias en la pared uterina por las acciones de las células trofoblásticas extravellosas bajo el control de las células NK.

La cooperación entre los dos tipos de células implica un contacto estrecho en la que los receptores de células NK se unen con las moléculas MHC clase I en la célula trofoblástica. Los trofoblastos extravellosos son las únicas células trofoblásticas que expresan moléculas MHC clase I. La combinación que expresan –HLA-C, E, F y G- es única entre las células del cuerpo humano (figura 12-17). Expresado sólo por células trofoblásticas extravellosas y dedicado a la reproducción, HLA-G se expresa en una forma de superficie celular y en una forma secretada que carece de región transmembrana. HLA-G soluble es captado por los endosomas de una célula NK de interacción, donde está unido por KIR2DL4, un receptor de activación. Las señales de KIR2DL4 y otros receptores de activación inducen a la célula NK a secretar citocinas y factores de crecimiento que promueven la formación de los nuevos vasos sanguíneos; en conjunto, estos factores estimulan la demolición y remodelación de las arterias maternas. Para equilibrar las señales de KIR2DL4 y otros receptores de activación, las células NK uterinas expresan receptores de inhibición que captan a las moléculas MHC clase I en las células trofoblásticas extravellosas. LILRB1 reconoce a HLA-G de superficie celular, CD94:NKG2A reconoce a HLA-E, y HLA-C es reconocido por KIR2DL1, 2DL2, y 2DL3.

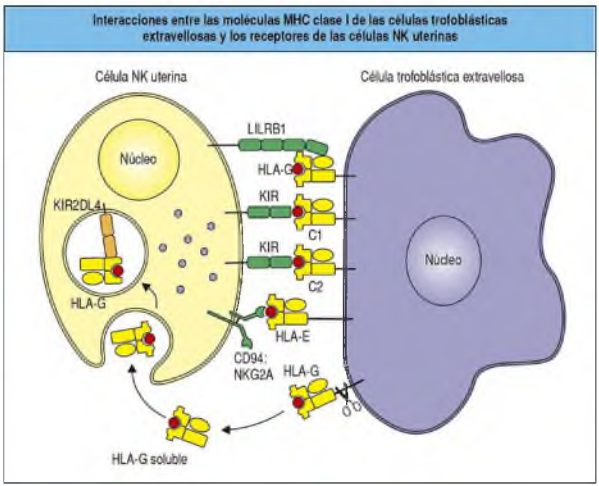


Figura 12-17 La cooperación entre las células trofoblásticas extravellosas y las células NK uterinas se controla mediante moléculas HLA clase I fetales que interactúan con receptores maternos de células NK. Cinco receptores de células NK reconocen moléculas HLA clase I de las células trofoblásticas extravellosas fetales. KIR2D2/3 reconoce al epítopo C1 de HLA-C fetal, en tanto que KIRD2S1 y KIR2DL1 reconocen al epítopo C2. CD94:NKG2A reconoce HLA-E, y LILRB1 reconoce HLA-C, E y G de superficie celular, pero HLA-G es el ligando más fuerte. KIR2DL4 reconoce HLA-G soluble que ha sido excretado por las células trofoblásticas extravellosas y captado dentro de los endosomas por las células NK.

Los hijos heredan un haplotipo HLA de su madre y uno de su padre. En la mayoría de los embarazos, el feto expresa alotipos HLA clase I y clase II que no están presentes en la madre y que los linfocitos T de la madre reconocerían como extraños si estuviera expuesta a ellos. Durante la evolución de la reproducción placentaria, se evitó este contacto entre los tejidos fetales y las células del sistema inmunitario materno. Además, ninguna célula trofoblástica expresa HLA clase II y sólo las células trofoblásticas extravellosas expresan HLA clase I. Además, aunque las células trofoblásticas extravellosas establecen contacto con las células de la sangre materna, carecen de HLA-A y HLA-B, los fuertes estimuladores

de alorreactividad de linfocitos T. En comparación, las moléculas HLA-C estimulan alorreacciones de linfocitos T sólo en forma débil, debido a su baja expresión de superficie celular, su diversidad de secuencia reducida y su especialización como ligandos KIR. A su vez, las células NK uterinas expresan de forma preferencial KIR que reconocen a los epítopos C1 y C2 de HLA-C, lo que facilita sus interacciones con las células trofoblásticas extravellosas (véase la figura 12-17).

La invasión superficial de trofoblastos de las arterias en espiral durante la implantación puede provocar preeclampsia más adelante en el embarazo, un trastorno en que el bebé está desnutrido y la madre responde al aumentar el flujo de sangre a la placenta. Sin intervención médica, la presión arterial elevada puede causar una hemorragia (eclampsia) que pone en riesgo tanto la vida de la madre como la del hijo. Estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de preeclampsia aumenta en embarazos en que la madre es homocigota para los epítopos C1 y los haplotipos KIR A (véase la sección 12-7) y el feto tiene el epítopo C2 heredado del padre (figura 12-18). Esta relación implica que la interacción entre las células trofoblásticas C2 y su receptor KIR de inhibición en las células NK es la causa de una invasión inadecuada de las arterias en espiral. La incidencia de preeclampsia es menor para embarazos en que el feto expresa C2 y la madre es C1 homocigota y tiene el haplotipo KIR B. Esto ocurre debido a que el haplotipo B, a diferencia del A, codifica un receptor de activación específico de C2, que contraequilibra el efecto del receptor de inhibición. La preeclampsia ha tenido un importante impacto sobre las poblaciones humanas, como lo indica la correlación inversa entre las frecuencias del haplotipo KIR A y el epítopo C2 a lo largo del mundo (figura 12-18, recuadro inferior). Este resultado es el esperado si los embarazos que involucran a madres KIR A/A y C2 son más susceptibles a preeclampsia, eclampsia y mortalidad que los embarazos que involucran a otras combinaciones de haplotipos de KIR materno y epítopos HLA-C fetales. A la fecha, cada año 76,000 mujeres y 500,000 bebés fallecen por preeclampsia, y casi todas estas muertes suceden en países en desarrollo.

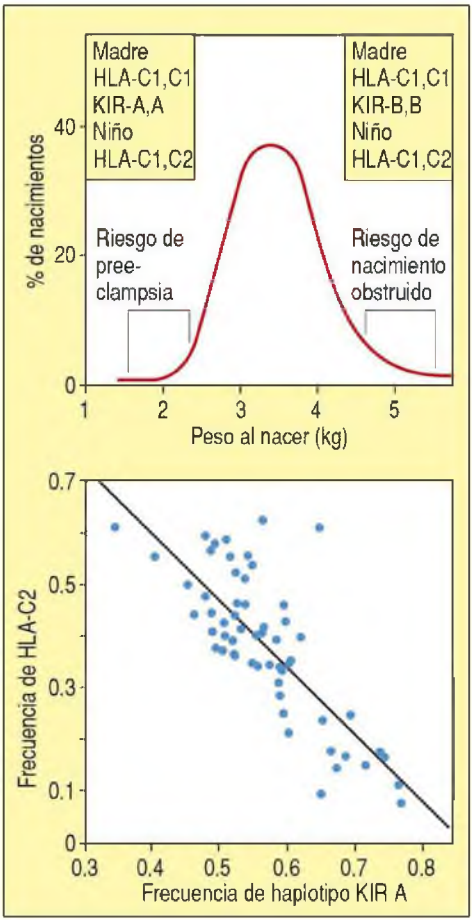

Madre
HLA-C1,C1
KIR-A,A
Niño
HLA-C1,C2
Madre
HLA-C1,C1
KIR-B,B
Niño
HLA-C1,C2
% de nacimientos
40
20
0
Riesgo de pree-clampsia
Riesgo de nacimiento obstruido
1
2
3
4
5
Peso al nacer (kg)
0.7
0.5
0.3
0.1
0
Frecuencia de HLA-C2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
Frecuencia de haplotipo KIR A

Figura 12-18 Ciertas combinaciones de HLA-C fetal y haplotipos de KIR maternos se relacionan con complicaciones del embarazo y el nacimiento. Recuadro superior: el peso al nacer del humano forma una distribución normal con un valor de la media de 3.4 kg. Dos complicaciones que se correlacionan con el peso al nacer y con KIR y el haplotipo HLA-C son la preeclampsia y nacimiento obstruido. La preeclampsia es un trastorno del último trimestre del embarazo y se relaciona con un feto de bajo peso y una presión arterial materna elevada. La combinación genética relacionada con preeclampsia es la madre homocigota para KIR-A y HLA-C que porta C1 y el feto que hereda HLA-C que porta C2 del padre. El nacimiento obstruido es el trastorno en que el bebé es demasiado grande y se atora en el canal de parto mientras la madre está dando a luz. La combinación genética relacionada con el nacimiento obstruido es cuando la madre es homocigota para KIR B y HLA-C que porta C1 y el feto es heterocigoto para HLA-C que porta C1 y C2. Tanto la preeclampsia como el nacimiento obstruido pueden evitarse mediante una operación cesárea para extraer al bebé. También puede evitarse que la preeclampsia evolucione a eclampsia si se induce un parto prematuro. Recuadro inferior: cómo la frecuencia del epítopo C2 en las poblaciones humanas está inversamente correlacionada con la frecuencia de los haplotipos KIR A. Cada punto de datos corresponde a una población humana distinta. Se incluyen 5 poblaciones africanas, 23 asiáticas, 23 europeas, 1 de Oceanía, 2 amerindias y 5 hispanas. Esta correlación revela el fuerte efecto de la selección natural debido a preeclampsia y eclampsia. Como resultado de esta selección, la frecuencia de embarazos que tienen la combinación genética relacionada con preeclampsia es muy reducida. Al parecer debe haber una selección menos fuerte ejercida por los nacimientos obstruidos.

Otro trastorno del embarazo es la obstrucción del trabajo de parto, que también puede causar la muerte de la madre y el hijo si no reciben atención médica. Esto ocurre para bebés que son demasiado grandes debido a una invasión placentaria profunda y sobrenutrición durante el embarazo. La combinación genética relacionada con obstrucción del trabajo de parto es una madre homocigota C1 con un haplotipo KIR B y un feto con C2 heredado del padre (véase la figura 12-18). Estas relaciones con los trastornos del embarazo muestran cómo un equilibro de factores genéticos ayuda a mantener el peso humano al nacer dentro de cierto rango.

Resumen

Las células NK son linfocitos de la respuesta inmunitaria innata que tienen un amplio rango de receptores de activación y de inhibición. Estos receptores se expresan en diferentes combinaciones para producir un repertorio diverso de fenotipos de células NK. Los genes para una cantidad sustancial de receptores de células NK se ubican en uno de dos complejos genéticos. El complejo citolítico natural (NKC) contiene genes que codifican receptores tipo lectina, en tanto que el complejo de receptor leucocítico (LRC) codifica receptores tipo inmunoglobulina. Muchos de los ligandos reconocidos por los receptores de células NK son ya sea moléculas MHC clase I o moléculas con una relación estructural a MHC clase I. Mediante una evolución convergente, tanto los receptores tipo lectina como los receptores tipo inmunoglobulina han adquirido funciones similares a los receptores de las moléculas MHC clase I. Debido a que las células NK circulan en un estado de activación parcial, existe un mecanismo activo para mantenerlas tolerantes a las células humanas saludables (figura 12-19, recuadro superior). Esta tolerancia está mediada por receptores de inhibición tipo lectina que reconocen HLA-E y receptores tipo inmunoglobulina que reconocen a determinantes polimórficos de HLA-A, B y C. Los receptores de inhibición también actúan sobre el desarrollo de las células NK, cuando preparan a las células NK para responder a las células que no están sanas y que tienen una deficiencia de moléculas MHC clase I en sus superficies. El ataque de las células NK está mediado por diversos receptores de activación y en la respuesta inmunitaria innata primaria requiere de la generación de señales de dos o más de ellos (figura 12-19, recuadro inferior). Algunos receptores de activación reconocen a los patógenos y a sus componentes, otros reconocen proteínas humanas que se expresan de forma selectiva en la superficie de las células estresadas o que no están saludables. Una mayoría de células NK circulantes portan un receptor Fc de activación que se une de forma específica a IgG. Este receptor le permite a las células NK participar en la respuesta de inmunidad adaptativa cuando las señales del receptor Fc son suficientes para activar a las células NK. Los herpesvirus son expertos a explotar a los hospedadores humanos y mantener infecciones persistentes, que se mantienen a raya gracias a las células NK. Esto es evidente en personas infectadas con citomegalovirus, que mantienen un gran ejército de un tipo de células NK que son apenas detectables en personas no infectadas. Las células NK en el útero

contribuyen a la reproducción. Las células NK cooperan con las células trofoblásticas fetales al modificar los vasos sanguíneos maternos que llevarán al feto, mediante la placenta, el sustento durante el embarazo. Esta cooperación está mediada y modulada por los receptores de células NK que reconocen moléculas MHC clase I conservadas y polimórficas.

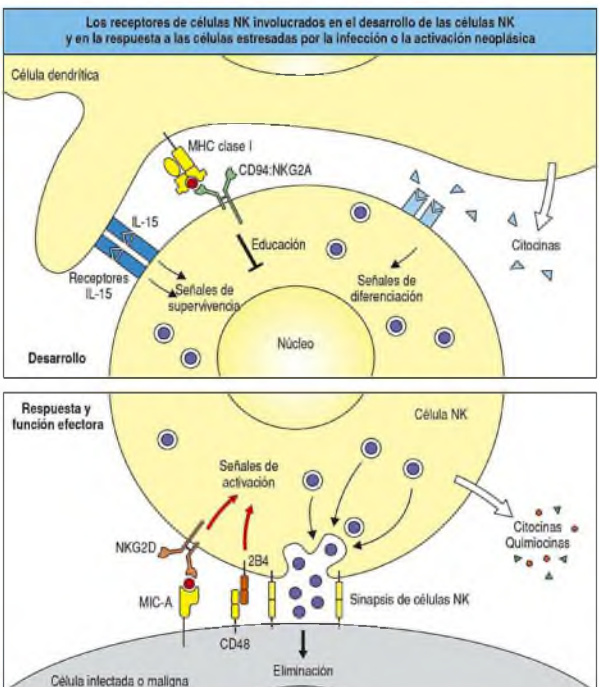


Figura 12-19 Varios receptores de células NK controlan el desarrollo de las células NK, su respuesta y su función efectora. El recuadro superior muestra interacciones receptor-ligando involucradas en el desarrollo de las células NK. Esto implica una interacción nutriente con una

célula dendrítica y con preparación de la célula NK, mediada aquí por CD94:NKG2A. El recuadro inferior muestra una célula NK que responde a una célula no saludable. Se activa, moviliza sus gránulos citotóxicos y elimina a la célula blanco. Véase el capítulo 3 para más detalles de las interacciones de las células NK con las células blanco (sección 3-19), macrófagos (sección 3-20) y células dendríticas (sección 3-21).

Mantenimiento de la integridad tisular por los linfocitos T γ:δ

El saber que el reconocimiento de los linfocitos T de antígenos proteínicos está restringido a moléculas polimórficas MHC clase I y II, estimuló la búsqueda de un receptor de linfocito T α:β y el descubrimiento subsecuente de sus genes. En contraste, los genes que codifican el receptor de linfocito T γ:δ se descubrieron de casualidad en la ausencia de cualquier conocimiento de los linfocitos T γ:δ y sus receptores. Desde el inicio, el estudio de los linfocitos T γ:δ siempre se ha enfocado en la comparación y el contraste de los linfocitos T α:β. Los receptores de linfocitos T α:β son muy diversos y todos reconocen a los antígenos peptídicos presentados por las moléculas MHC polimórficas. Los receptores de linfocitos T γ:δ son bastante menos diversos. No reconocen antígenos peptídicos, sino un amplio rango de estructuras químicas que distinguen entre las células estresadas y las células sanas. A la activación con el antígeno, los linfocitos T γ:δ eliminan a las células estresadas y secretan citocinas y factores de crecimiento que promueven la reparación del tejido dañado.

12-10 Los linfocitos T γ:δ no están regidos por las mismas reglas que los linfocitos T α:β

Los linfocitos T α:β y los linfocitos T γ:δ se derivan de las mismas células precursoras y adquieren sus receptores de linfocitos T en el timo mediante procesos similares de reacomodo génico (véase la sección 7-4). A pesar de su origen de desarrollo común, los dos tipos de linfocitos T tienen diferencias importantes (figura 12-20). Los linfocitos T α:β están sujetos a una estricta selección positiva y negativa en el timo, lo que asegura que cada célula que sobrevive a la selección tiene un receptor de antígeno restringido para moléculas de MHC que reconoce complejos de un péptido unido a una molécula polimórfica de MHC clase I o II (véase las secciones 7-8 y 7-11). Los receptores de linfocitos T γ:δ no están restringidos a los péptidos unidos a moléculas MHC polimórficas, aunque muchas se unen a proteínas que están relacionadas tanto en su estructura como en la evolución a MHC clase I. Así, los linfocitos T γ:δ no están sujetos a los mismos procesos de selección tímica que los linfocitos T α:β. Probablemente no pasan por la misma forma de selección negativa, pero aún no se sabe si están sujetos a su propia forma de selección positiva.

Comparación de las similitudes y diferencias entre los linfocitos T α:β y γ:δ

	Linfocitos T α:β	**Linfocitos T γ:δ**
Sitio de desarrollo	Timo	Timo
Reacomodo de genes receptores	genes α y β	Genes γ y δ
Repertorio de línea germinal de segmentos del gen V	Grande	Pequeño
Diversidad del receptor de linfocitos T	Grande	Pequeña a mediana
Selección positiva	Sí	Desconocida: probablemente no
Selección negativa	Sí	Desconocida: probablemente sí
Correceptor	CD4 65% CD8 35%	CD4– CD8– ~70% CD8αα ~30% de IEL intestinal
Antígenos blanco	Péptidos presentados por moléculas MHC clase I o clase II	Autoproteínas que se parecen a moléculas MHC clase I. Pequeñas moléculas no peptídicas presentadas por proteínas parecidas a MHC clase I y otras proteínas de superficie
Abundancia en la sangre	70% de los linfocitos en la sangre	5% de los linfocitos en la sangre
Abundancia en los tejidos	Relativamente rara y transitoria	Abundantes y residentes
Activación	Circula en forma inactiva que requiere varios días de activación	Presentes en los tejidos en una forma que es rápida para responder a la infección y otras formas de estrés
Función general	Inmunidad adaptativa	Homeostasis tisular: vigilancia, protección y reparación

Figura 12-20 Similitudes y diferencias entre los linfocitos T α:β y γ:δ.

El reconocimiento de antígeno por un linfocito T α:β es la responsabilidad única del receptor de linfocitos T, pero la respuesta celular depende del correceptor, ya sea CD4 o CD8, y otros coestimuladores para el aumento y amplificación de la señal de activación. Los linfocitos T γ:δ no dependen de los correceptores CD4 y CD8. La mayoría de los linfocitos T γ:δ carecen de CD4 y CD8 y aunque algunos expresan homodímeros de la cadena CD8α, no es una forma funcional del correceptor. Los linfocitos T γ:δ tampoco expresan el receptor coestimulatorio CD28 que es fundamental para la activación de los linfocitos T α:β (véase la sección 8-5).

Debido a que la función de los linfocitos T γ:δ es identificar y responder a las células no saludables, no se limitan a usar el receptor de linfocitos T γ:δ como receptor único para el antígeno. Otros tipos de receptor que reconocen síntomas de estrés celular son expresados por los linfocitos T γ:δ y pueden trabajar en conjunto con el receptor celular γ:δ o de forma independiente de él. Así, el linfocito T γ:δ es menos dependiente en su receptor de linfocito T que el linfocito T α:β. Muchos de los otros receptores expresados por los linfocitos T γ:δ son algunos de los que también expresan las células NK (véase la figura 12-2).

Las longitudes y secuencias de las asas de receptor de linfocitos T γ:δ son más parecidas a las de las inmunoglobulinas que a las de los receptores de linfocitos T α:β, consistentes tanto con linfocitos B como linfocitos T γ:δ que no se someten a restricción MHC. La diversidad de línea germinal de los segmentos génicos que codifican las cadenas γ y δ es mucho menor que la de las cadenas α y β y el potencial masivo para diversidad de la unión (véase la sección 5-5) se usa sólo hasta cierto grado. Todas estas propiedades son consistentes con que los receptores de linfocitos T γ:δ reconozcan una serie distinta de antígenos o ligandos de los péptidos reconocidos por los linfocitos T α:β.

Las personas homocigotas para un alelo mutante particular para el gen RAG1 tienen una capacidad reducida para recombinar los segmentos V, D y J de los genes de inmunoglobulina y receptor de linfocitos T y sufren de

inmunodeficiencia. Estos pacientes casi no tienen linfocitos T CD4 y presentan cifras muy reducidas de linfocitos T CD8 y linfocitos B. Mantienen cifras normales de linfocitos T γ:δ, así como de células NK, y concentraciones de sangre normales de todos los isotipos de inmunoglobulina. Aunque inmunodeficientes, estos pacientes pueden producir anticuerpos específicos contra algunas vacunas y patógenos infecciosos. La naturaleza de las deficiencias celulares en estos pacientes implica, primero, que los linfocitos T γ:δ dependen menos de la recombinación mediada por RAG que los linfocitos T α:β y B y segundo, que la amplitud de las funciones de linfocitos T γ:δ pueden mantenerse con un repertorio mucho menor de receptores que lo que se requiere para los linfocitos T α:β y B. El estudio de estos pacientes ofrece evidencia ulterior de similitud entre los linfocitos T γ:δ y las células NK que los distingue de los linfocitos T α:β y B.

12-11 Los linfocitos T γ:δ en la sangre y tejidos expresan diferentes receptores γ:δ

Durante el desarrollo temprano del feto humano, la presencia de linfocitos T γ:δ es detectable a las 8 semanas de gestación, antes del surgimiento de los linfocitos T α:β. La diversidad del repertorio del receptor de linfocitos T γ:δ es mayor al nacimiento. Durante el primer año de la lactancia, algunos linfocitos T que expresan combinaciones particulares de cadenas γ y δ son estimulados para proliferar (expansión clonal) en tanto que otros no lo son. Por ejemplo, al nacer, los linfocitos T γ:δ que usan el segmento génico Vδ1 predominan en la sangre pero son sustituidos de forma subsecuente por células que expresan el segmento génico Vδ2. La causa de estas expansiones selectivas se desconoce, pero su tiempo coincide con el establecimiento de la microbiota -los microorganismos comensales que habitan en el cuerpo (véase el capítulo 10). Ante la expresión clonal, los linfocitos T γ:δ adquieren un fenotipo de memoria, desarrollan gránulos citotóxicos y la capacidad para eliminar células y secretar citocinas como la IFN-γ. Al igual que los linfocitos T α:β de memoria (véase la sección 11-10), los linfocitos T γ:δ de memoria se subdividen en linfocitos de memoria efectores y de memoria centrales mediante la expresión de CD27 y CD45RA (figura 12-21). En la sangre, los linfocitos T γ:δ son una población minoritaria que abarca sólo 2 a 5% del número total de linfocitos T. De forma muy contrastante, los linfocitos T γ:δ son la mayoría de los linfocitos T residentes en los tejidos. Aquí, los linfocitos T γ:δ ya preparados actúan como centinelas que pueden responder sin demora a las infecciones locales en cuanto inicien, de forma similar a una respuesta inmunitaria innata.

Tipo de linfocito T γ:δ	Fenotipo	
	CD27	CD45RA
Virgen	+	+
De memoria efector	-	-
De memoria central	+	-
Con diferenciación terminal	-	+

Figura 12.21 Los marcadores de superficie celular CD27 y CD45RA se usan para diferenciar cuatro

Las poblaciones de linfocitos T γ:δ que circulan en la sangre y residen en los tejidos se distinguen por sus receptores de linfocitos T γ:δ (figura 12-22). En los tejidos, la mayoría de los linfocitos T γ:δ usan el segmento génico Vδ1, en tanto que casi todos los linfocitos T γ:δ en la sangre utilizan el segmento génico Vδ2 en combinación con Vγ9. Dentro de la población de los linfocitos T Vγ9:Vδ2, los receptores se diversifican mediante el uso de diferentes segmentos J y D y mediante diversidad de la unión (véase la sección 5-5). Más del 80% de los linfocitos T Vγ9:Vδ2 circulantes carecen del receptor de quimocina CCR7 y por tanto no pueden entrar a los tejidos linfoides secundarios en forma de linfocitos T α:β vírgenes. En lugar de ello, estos linfocitos T γ:δ expresan CCR5 y los receptores para citocinas inflamatorias, que les permiten entrar a los tejidos infectados y actuar en contra de diversos patógenos, incluyendo el virus de la gripe, *Mycobacterium tuberculosis* y *Plasmodium falciparum*, el parásito causal del paludismo.

Tejido	Segmento génico V predominante	Diversidad V(D)J
Timo	$V_{\delta}1$	Alta
Sangre	$V_{\gamma}9$:$V_{\delta}2$	Intermedia
Bazo	$V_{\delta}1$	Alta
Hígado	$V_{\gamma}3$ y $V_{\delta}1$	Alta
Epitelio intestinal	$V_{\gamma}3$ y $V_{\delta}1$	Alta
Dermis	$V_{\delta}1$	Alta
Útero	$V_{\delta}1$	Alta

Figura 12-22 Los linfocitos T γ:δ en diferentes tejidos se distinguen por sus receptores de linfocitos T γ:δ.

Una característica relevante de los linfocitos T γ:δ es el grado al que difieren entre especies animales. Por ejemplo, ninguna subpoblación de linfocitos T γ:δ es común a los humanos y los ratones. La cifra total de linfocitos T γ:δ en sangre también varía entre especies y se correlaciona de forma inversa con la diversidad de línea germinal de los genes que

codifican inmunoglobulinas y receptores de linfocitos T α:β. Así, especies con genes de inmunoglobulina y receptores de linfocitos T α:β altamente diversos, como los humanos y los ratones, tienen pequeñas cifras de linfocitos T γ:δ (2–5% de linfocitos en sangre). En contraste, los pollos, conejos, ovejas y ganado tienen mayores cantidades de linfocitos T γ:δ (alrededor de 20 a 30% de los linfocitos en sangre) acompañados por baja diversidad génica de inmunoglobulina y receptor de linfocitos T α:β (figura 12-23). Esta correlación refleja la versatilidad de los linfocitos T γ:δ y α:β y la superposición en su capacidad funcional. Las diferencias entre especies también apuntan a la evolución rápida de los linfocitos T γ:δ y su divergencia en especies de mamíferos con diferentes formas de vida y diferentes presiones de selección de los patógenos.

Correlación directa entre la abundancia de linfocitos T γ:δ en la sangre y la diversidad del receptor de linfocitos T α:β y los genes de la región V de inmunoglubulina en diferentes especies

	Linfocitos T γ:δ: % de los linfocitos sanguíneos	Diversidad de los genes de la región V del receptor de linfocitos T α:β	Diversidad de los genes de reacción V de Ig
Humanos	5%	Alta	Alta
Ratón	5%		
Pollo	20%	Baja	Baja
Conejo	20%		
Oveja	30%		
Ganado	30%		

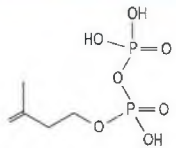
Figura 12-23 Las especies de mamíferos con mayores cifras de linfocitos T γ:δ en sangre tienen inmunoglobulina reducida y diversidad del receptor de linfocitos T α:β.

12-12 Los linfocitos T Vγ9:Vδ2 reconocen a los fosfoantígenos presentados en las superficies celulares

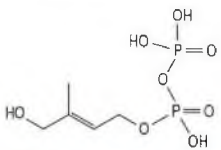
Los antígenos reconocidos por los linfocitos T Vγ9:Vδ2 no son péptidos o proteínas, sino una variedad de moléculas pequeñas que contienen pirofosfato que de forma colectiva se denominan fosfoantígenos. Abarcan varios fosforilados intermedios en las vías metabólicas de la biosíntesis de isoprenoide. Una de estas es el hidroximetil-but-2-enil-pirofosfato (HMBPP), que se elabora por bacterias y algunos parásitos, pero no por las células humanas. HMBPP es por tanto un fosfoantígeno extraño y una característica de las infecciones bacterianas y parasitarias a las que responden los linfocitos T Vγ9:Vδ2 (figura 12-24). Un ejemplo de un auto-fosfoantígeno es el isopentilo pirofosfato (IPP), que está presente en los humanos y en casi todos los demás organismos vivientes. Los linfocitos T Vγ9:Vδ2 son sensibles a las concentraciones de IPP y no responden a los de las células saludables. Pero las mayores cantidades de IPP producidas por los patógenos infecciosos o por las células humanas bajo estrés por una infección o neoplasia pueden activar a los linfocitos T Vγ9:Vδ2. Como un fosfoantígeno HMBPP es 1000 más fuerte que IPP para estimular los linfocitos T γ:δ. Otro potente fosfoantígeno, el compuesto sintético fosfato de bromohidrina (BrHPP), aumenta la capacidad de los linfocitos γ:δ para activar la citotoxicidad de mediación celular dependiente de anticuerpos y en sistemas experimentales se ha usado para aumentar la capacidad de los anticuerpos monoclonales terapéuticos, como rituximab, que ataca a las células tumorales (véase la sección 9-23).

Estructura de los fosfoantígenos

Fosfoantígenos naturales

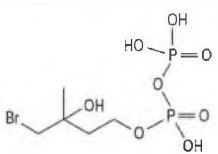


Pirofosfato de isopentanil

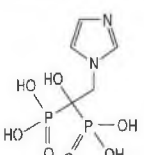


Hidroximetil-but-2-enil pirofosfato

Fosfoantígenos sintéticos



Pirofosfato de bromohidrina



Zoledronato

Figura 12-24 Receptores Vγ9:Vδ2 de linfocitos T γ:δ en sangre reconocen fosfoantígenos. Todos los fosfoantígenos contienen un grupo pirofosfato, que está elaborado por dos fosfatos. Aquí se muestran las estructuras químicas de dos fosfoantígenos naturales y dos sintéticos. Isopentanil pirofosfato es producido por todos los organismos vivos. Hidroximetil-butenil pirofosfato es producido por bacterias y algunos parásitos, pero no por los humanos. Bromohidrina es un fosfoantígeno sintético y potente usado en experimentos de laboratorio para activar a los linfocitos T γ:δ. Zoledronato es un fosfoantígeno sintético y un fármaco autorizado; cuando se administra a pacientes con osteoporosis, estimula a sus linfocitos γ:δ $V_{\gamma}9{:}V_{\delta}2$ para reparar el tejido óseo erosionado.

Una importante función de los linfocitos T γ:δ es reparar los tejidos dañados mediante la secreción de citocinas. El uso de fármacos aminobifosfonatos, como zoledronato, para tratar la osteoporosis, una enfermedad degenerativa causada por la pérdida de masa ósea, ilustra esta función. Los fármacos pueden hacer que los linfocitos T Vγ9:Vδ2 acumulen IPP, lo que induce su activación y la estimulación de crecimiento óseo.

El receptor de linfocitos T Vγ9:Vδ2 no se une a fosfoantígenos libres sino a fosfoantígenos presentados por una isoforma de CD277 llamada butirofilina-3A1 (BTN3A1). BTN3A1 tiene una relación estructural con el coestimulador B7 de las células dendríticas (véase la sección 8-5) y se expresa ampliamente por casi todos los tipos de células humanas, lo que incluye tumores. Consiste de dos dominios tipo inmunoglobulina, uno parecido a un dominio variable y el otro a un dominio constante. El dominio variable se une al fosfoantígeno y este complejo de BTN3A1 y el fosfoantígeno es activado por el receptor de linfocitos T Vγ9:Vδ2. Esta activación produce señales que impulsan las funciones efectoras de los linfocitos T (figura 12.25).

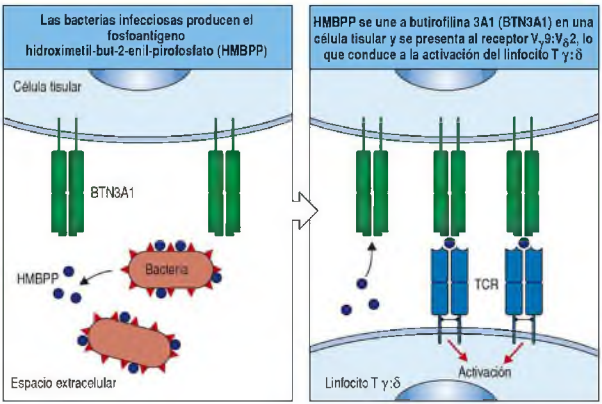


Figura 12-25 Butirofilina 3A1 en las células tisulares une fosfoantígenos y los presentan a los linfocitos T γ:δ. Las bacterias que infectan a los tejidos liberan el fosfoantígeno HMBPP (recuadro izquierdo). HMBPP está unido por la molécula de butirofilina 3A1 a la superficie de las células en el tejido infectado y se presenta a los receptores $V_{\gamma}9:V_{\delta}2$ de los linfocitos T γ:δ. Las señales que provienen del receptor de linfocitos T activan a las células γ:δ (recuadro derecho).

Los linfocitos T γ:δ de la sangre representan una expansión oligoclonal de las células que reconocen pirofosfato. La diversidad de sus receptores de linfocitos T Vγ9:Vδ2 (véase la sección 12-11) permite a esta población de linfocitos T unirse a un amplio rango de fosfoantígenos. A este respecto, los receptores de linfocitos T Vγ9:Vδ2 como grupo se parecen a un receptor de la inmunidad innata que reconoce un determinante compartido por grupos de patógenos. Además de detectar los cambios metabólicos inducidos por los patógenos, los receptores de linfocitos T Vγ9:Vδ2 también detectan los cambios metabólicos en las células y tejidos humanos causados por cáncer, traumatismos y otros tipos de estrés.

12-13 Los linfocitos T Vγ4:Vδ5 detectan tanto células infectadas con virus como células tumorales

Una situación clínica en que los citomegalovirus (CMV) pueden causar enfermedad (véase la sección 12-7) es cuando un paciente negativo a CMV es trasplantado con un injerto de tejido de un donante positivo a CMV. El virus en el injerto infecta al receptor del trasplante, que entonces establece una respuesta inmunitaria contra el virus. La caracterización de esta respuesta se traduce con una expansión de linfocitos T que tienen receptores Vγ4:Vδ5, que representan hasta 25% del total de linfocitos T en la sangre. Los linfocitos T Vγ4:Vδ5 responden a las células infectadas por CMV al secretar citocinas inflamatorias y eliminar a las células infectadas. En experimentos de laboratorio, estos linfocitos T responden de forma similar a diversas líneas de células tumorales, a pesar de que los linfocitos T nunca han estado expuestos antes a las células tumorales. El ligando para el receptor de linfocitos T Vγ4:Vδ5 es una proteína llamada receptor de proteína C endotelial (EPCR) que está presente en la superficie de todas las células tumorales e infectadas por virus. (Mucho antes de que se descubriera esta función inmunológica, EPCR se definió por su unión a la proteína C y su participación en la regulación inhibitoria de la coagulación sanguínea). EPCR es estructuralmente similar a los dominios α1 y α2 de las moléculas MHC clase I, pero une fosfolípidos, no péptidos, dentro del surco de unión (figura 12-26). El sitio en EPCR unido por el receptor de linfocitos T γ:δ está lejos del sitio de unión a antígeno y es diferente del sitio en las moléculas MHC clase I convencionales que interactúan con los receptores de linfocitos T α:β (figura 12-26, recuadro inferior). Cuando los cDNA que codifican las cadenas Vγ4 y Vδ5 fueron expresados en una línea de linfocitos T que no expresa su propio receptor de linfocitos C, fueron suficientes para conferir reconocimiento de los blancos de las células tumorales pero no de las células infectadas por CMV. Esta diferencia apoya que el reconocimiento de las células infectadas por CMV esté mediado por una combinación del receptor de linfocitos T Vγ4:Vδ5 y uno o más de otros receptores en la superficie de los linfocitos T Vγ4:Vδ5.

Receptor de proteína C endotelial

El receptor de proteína C endotelial (EPCR) es un ligando para los linfocitos T $V_\gamma 4{:}V_\delta 5$

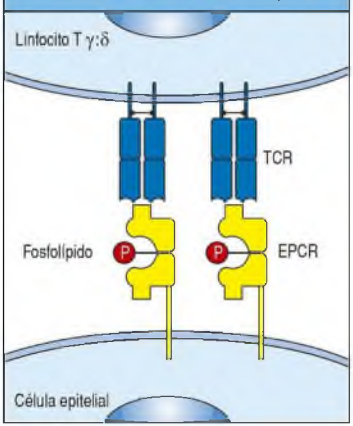
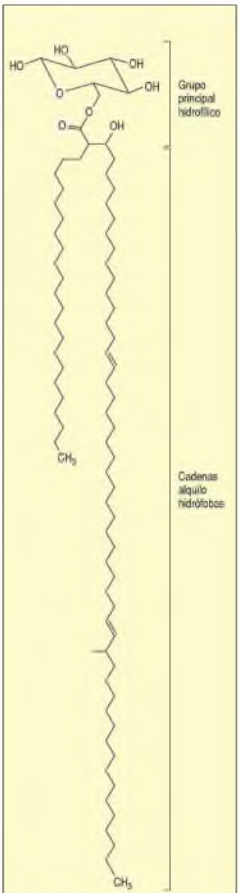


Figura 12-26 El receptor de proteína endotelial C es un ligando para linfocitos T $V_\gamma 4{:}V_\delta 5$. Recuadro superior: el receptor de proteína C endotelial (EPCR) es estructuralmente parecido a los dominios α_1 y α_2 de MHC clase I. Este diagrama muestra como EPCR (amarillo) tiene un surco que une un antígeno fosfolípido (rojo y azul), no un antígeno peptídico, y un sitio diferente que une proteína C (morado). Recuadro inferior: La proteína C endotelial es un ligando para linfocitos T $V_\gamma 4{:}V_\delta 5$. Estructura cortesía de V. Oganesyan.

12-14 Los receptores de linfocitos T Vγ:Vδ1 reconocen antígenos lípidos presentados por CD1d

CD1 comprende cinco clases de cadenas pesadas tipo MHC clase I (CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, y CD1e) que forman heterodímeros con microglobulina β2, como las MHC clase I convencionales. Los genes CD1 se encuentran en el cromosoma 1, lejos del complejo HLA en el cromosoma 6. Las moléculas CD1 unen glucolípidos de origen humano y microbiano y los presentan a los receptores de linfocitos T. Con base en la similitud de la secuencia, las moléculas CD1 se asignan a tres grupos: el grupo 1 abarca CD1a, CD1b, y CD1c; el grupo 2 abarca CD1d, y el grupo 3 abarca CD1e. Sólo CD1d tiene un sitio de unión con similitud estructural a la de EPCR y, al igual que EPCR, CD1d presenta antígenos lípidos a los linfocitos T γ:δ. Los sitios de unión a lípidos de las moléculas CD1 tienen arquitecturas muy diferentes del surco de las moléculas MHC clase I presentadoras de péptidos. Los dominios α1 y α2 forman dos o más canales hidrófobos que corren por debajo de la superficie superior de la proteína. Las largas cadenas alquilo hidrófobas de los antígenos glucolípidos (figura 12-27) se ajustan en estos canales, dejando al grupo principal hidrofílico del lípido sobresaliendo y en contacto con el receptor de los linfocitos T. Debido a que los receptores de linfocitos T γ:δ no están sujetos a selección positiva y negativa en el timo, los linfocitos T γ:δ pueden responder a los lípidos de origen humano –autolípidos- así como a los lípidos de origen microbiano.



Monomicolato de glucosa

Figura 12-27 Estructura química del monomicolato de glucosa, un antígeno glucolípido de *Mycobacterium phlei*. Este antígeno glucolípido es parte de la pared celular de *M. phlei*. Se presenta a los linfocitos T α:β por CD1b. Sus propiedades físicas y químicas son muy diferentes de aquellas de los antígenos peptídicos presentados por las moléculas MHC clase I. Debido a que gran parte del antígeno glucolípido no es detectado por el receptor de linfocitos T sino que está escondido por canales hidrófobos en la molécula MHC clase I, los linfocitos T estimulados por un antígeno glucolípido presentan una reacción cruzada con otros lípidos estructuralmente relacionados que tienen grupos principales hidrofílicos estructurales. *M. phlei* sólo causa enfermedad en personas inmunocomprometidas, lo que demuestra que la mayoría de los sistemas inmunitarios humanos son eficaces para controlar la infección por estas micobacterias.

Al igual que las moléculas MHC clase I, las moléculas CD1d se reúnen en el retículo endoplásmico y requieren un lípido unido para proporcionar una estructura estable. Este primer lípido unido suele ser un autolípido. Una vez ensamblada, la molécula CD1d se transporta a la superficie celular. Después de alcanzar la superficie, las moléculas CD1d se internalizan en las vesículas endosómicas, donde tienen la oportunidad de intercambiar el autolípido unido por un lípido de origen microbiano y otro autolípido. Después de reciclarse a la superficie celular, el CD1d puede entonces presentar el lípido microbiano a los linfocitos T γ:δ. Las células epiteliales en muchos tejidos expresan CD1d. En particular, es altamente expresado por los enterocitos del epitelio intestinal, un tejido densamente poblado con linfocitos T γ:δ. Una mayoría de los linfocitos intraepiteliales y los linfocitos en la lámina propria (véase la sección 10-11) son linfocitos T γ:δ que tienen receptores de linfocitos T Vγ:Vδ1. Los sulfátidos, que son lípidos sulfatados, también se encuentran en concentraciones elevadas en el epitelio intestinal. CD1d une sulfátidos con células epiteliales y lleva los sulfátidos a la superficie celular, donde pueden encontrar a los receptores de linfocitos T Vγ:Vδ1 (figura 12-28).

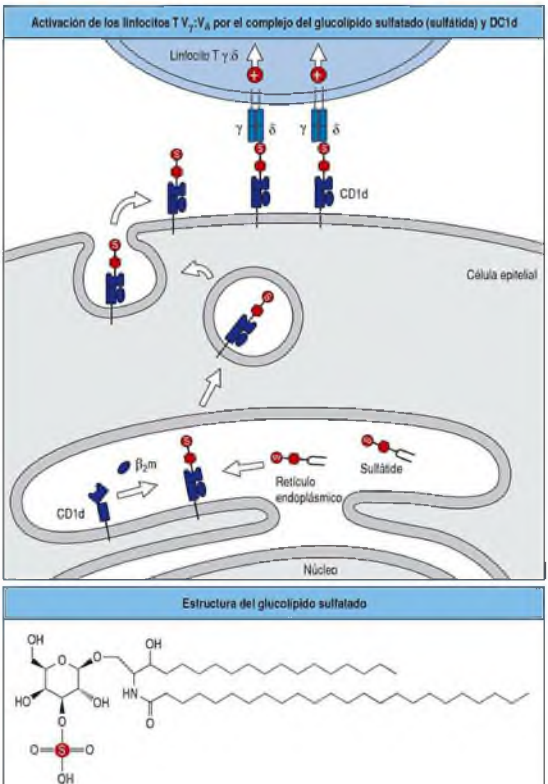


Figura 12-28 CD1d presenta antígenos glucolípidos a los receptores V_γ:V_δ1 de los linfocitos T γ:δ. Sulfátida es un glucolípido elaborado por las células humanas y es abundante en el epitelio intestinal. El recuadro superior muestra a sulfátides unidas por CD1d en el retículo endoplásmico y después transportadas a la superficie celular. Ahí los antígenos receptores de los linfocitos T V_γ:V_δ reconocen a las sulfátides. El recuadro inferior muestra la estructura química de las sulfátides.

La estructura tridimensional de un complejo de sulfátidos, CD1d, y un receptor Vγ:Vδ1 muestra que la cadena δ1 une tanto CD1d como sulfátidos, en tanto que la cadena γ no establece contacto en lo absoluto. Esto explica cómo los linfocitos T Vγ:Vδ1 con una variedad de diferentes cadenas γ tienen funciones similares. Este tipo de interacción con una sola cadena del receptor de linfocitos T γ:δ es muy diferente de aquella de receptores de linfocitos T α:β, en que ambas cadenas del receptor establecen contacto tanto con el antígeno como con su molécula de presentación. Las tres asas CDR de la cadena δ participan en la unión de CD1d, y el asa CDR3 también establece interacciones iónicas con el grupo principal sulfátido. Aunque la cadena γ no está involucrada, hay una fuerte interacción entre el receptor y el autoantígeno presentado. El hecho de que el segmento de la línea germinal Vδ1 tenga una interacción intrínsecamente fuerte con CD1d indica que han coevolucionado para desarrollar esta interacción. El resultado final es que muchos de los linfocitos T Vγ:Vδ1 son específicos para antígenos lípidos presentados por CD1d, lo que es consistente con la observación de que alrededor del 15% de los linfocitos intraepiteliales con receptores Vγ:Vδ1 es activado por el sulfátido presentado por CD1d.

Resumen

Aunque tanto los linfocitos T γ:δ como los linfocitos T α:β usan reacomodo génico para producir receptores de antígeno clonal, difieren en forma marcada en otras formas. Los reacomodos génicos γ y δ no se usan para producir una amplia variedad de receptores que están sujetos a una estricta selección positiva y negativa. En lugar de ello, un número limitado de reacomodos génicos se usa para producir receptores útiles que reconocen a los antígenos no proteináceos presentados por varias moléculas tipo MHC clase I y otras moléculas de superficie celular. Así, la línea germinal γ y el gen δ han evolucionado para producir receptores útiles y para reducir la producción de receptores que no son útiles. Aunque se ha considerado que el reacomodo de genes receptores es la característica distintiva de la inmunidad adaptativa, los linfocitos γ:δ están de hecho usándolos para elaborar una variedad de receptores para la inmunidad innata. Tampoco son los linfocitos γ:δ tan dependientes de su receptor de linfocitos T como los linfocitos T α:β, debido a que expresan una variedad de otras respuestas de activación mediante las cuales la célula puede activarse. Los linfocitos T γ:δ están marcadamente ausentes de los tejidos linfoides secundarios, donde se organizan las respuestas de linfocitos T α:β, pero están presentes en la sangre y los tejidos, en particular en el epitelio. En estos tejidos, los linfocitos γ:δ representan expansiones oligoclonales, que pueden diferir de un tejido a otro. Estas células se activan en ausencia de infección y se convierten en células de memoria que residen en los tejidos donde monitorean la salud de las células, mediante receptores que detectan infección y signos de estrés celular. Las células γ:δ eliminan las células del hospedador y secretan citocinas de factor de crecimiento de fibroblastos que facilitan la reparación de los tejidos.

Las propiedades y funciones de los linfocitos T γ:δ son paralelas a las de la subserie B-1 de los linfocitos B (véase la sección 6-10) y ambos tipos celulares contribuyen a la respuesta inmunitaria innata. Ambas tienen un fenotipo de superficie celular distintivo y expresan un repertorio restringido de receptores de antígenos, de modo que un gran número de células transporta receptores para el mismo antígeno. Estos números y el estado de activación de los linfocitos γ:δ significan que los linfocitos T γ:δ y los linfocitos B B-1 pueden responder con rapidez a las infecciones y al estrés sin pasar primero por un periodo prolongado de expansión y diferenciación clonal.

Restricción de los linfocitos T α:β por moléculas no polimórficas tipo MHC clase I

El linfocito T α:β clásico reconoce a un antígeno peptídico presentado por una molécula MHC. En esta sección examinamos tres ejemplos de linfocitos T α:β que no se ajustan a este paradigma. Uno abarca a los linfocitos T α:β que responden a los antígenos lípidos presentados por las moléculas tipo MHC I CD1a, CD1b, y CD1c. Estas respuestas de linfocitos T son una parte importante de las defensas humanas contra las micobacterias que causan lepra y tuberculosis. Los otros dos tipos de linfocitos T α:βno convencionales –células NKT y células MAIT- tienen una similitud con los linfocitos T γ:δ debido a que sus receptores de linfocitos T tienen cadenas α invariantes codificadas en la línea germinal, las cuales han evolucionado para reconocer una diferente molécula tipo MHC clase I. El receptor de las células NKT reconoce a los antígenos lipídicos presentados por CD1d. El receptor de las células MAIT reconoce antígenos que son pequeñas moléculas orgánicas presentadas por la molécula MR1 tipo MHC clase I. Estos antígenos, que son productos generados por la síntesis de vitamina B, permiten a las células MAIT detectar los patógenos que elaboran la vitamina B de la que dependen los seres humanos.

12-15 Los linfocitos T α:β con restricción de CD1 reconocen antígenos lipídicos de patógenos micobacterianos

Las micobacterias, como aquellas que causan la tuberculosis y la lepra, contienen muchos lípidos y glucoproteínas inusuales no elaborados por las células humanas figura 12-29). En la respuesta a la infección micobacteriana, estos lípidos inusuales sirven como antígenos blanco para los linfocitos T CD4 y linfocitos T CD8 efectores que expresan un rango diverso de receptores α:β. Lo que estos receptores tienen en común es el reconocimiento de los antígenos lípidos presentados por las moléculas tipo MHC clase I CD1a, CD1b o CD1c.

Los antígenos lípidos micobacterianos son presentados por las moléculas CD1	
Antígeno	**Molécula presentadora de antígeno**
Diacilsulfoglucolípido	CD1b
Monomicolato de glucosa	CD1b
Ácido micólico	CD1b
Lipoarabinomanano	CD1b
Lipomanano	CD1b
Fosfatidilinositol manosida	CD1b
Manosil-β-1-fosfomicocetida	CD1c
Didehidroximicobactina	CD1a

Figura 12-29 Presentación de antígenos micobacterianos por moléculas CD1. Las moléculas CD1 son particularmente importantes para el control y eliminación de las infecciones micobacterianas. Las micobacterias se distinguen por un gran número de glucolípidos inusuales y antigénicos que están unidos por CD1. Aquí se muestran algunos ejemplos de estos glucolípidos y de las moléculas CD que los presentan. La estructura del monomicolato de glucosa se muestra en la figura 12-27.

En comparación con CD1d (véase la sección 12-13), CD1a, CD1b, y CD1c tienen una distribución tisular limitada (figura 12-30). En el timo se expresan por timocitos doblemente positivos y median la selección de los linfocitos T α:β restringidos por CD1. En los tejidos periféricos, las moléculas CD1 del grupo 1 se expresan sólo por células profesionales presentadoras de

antígeno, que también son células que las micobacterias hacen blanco de su infección. Dado que las micobacterias ingeridas establecen su residencia en las vesículas intracelulares, los lípidos micobacterianos suelen estar presentes en endosomas y otras vesículas intracelulares. Como se ha descrito para CD1d, una propiedad característica de las moléculas CD1 es que pasan por un ciclo continuo entre la membrana plasmática y las vesículas endosómicas. Las vesículas endosómicas contienen proteínas de transferencia de lípidos, como las saposinas, que permiten que los autolípidos se eliminen de las moléculas CD1 y se reemplacen por antígenos lípidos micobacterianos. Los complejos lípidos CD1 se llevan entonces a la superficie celular y se presentan a los linfocitos T con restricción de CD1. CD1a, CD1b y CD1c forman un equipo de jugadores complementarios. Presentan tipos distintivos de antígeno lípido adquirido al recorrer en un ciclo las vesículas endosómicas en diferentes partes de la célula. Este tráfico diferencial a lo largo de la célula está mediado por proteínas de adaptación que cargan las moléculas CD1 en vesículas de transporte particulares. Para realizar estas funciones, las isoformas CD1 desarrollan sitios de unión a antígeno de diferente tamaño (figura 12-31).

	Distribución tisular				Reconocimiento de los receptores de linfocitos T	
Genes CD1	Timocitos en desarrollo	Células profesionales presentadoras de antígenos	Otras células hemato-poyéticas	Epitelio	Receptor de linfocitos T α:β	Receptor de linfocitos T γ:δ
M						
CD1D	+	+	+	+	+	+
CD1A	+	+	−	−	+	+
CD1C	+	+	−	−	+	+
CD1B	+	+	−	−	+	+
CD1E	−	+	−	−	−	−
W						

Figura 12-30 La familia CD1 de proteínas que unen antígenos lípidos. La orden de los genes CD1 dentro de esa familia génica en el cromosoma 1 se muestra a la izquierda. El grupo 1 de genes CD1, CD1A, CD1B y CD1C están juntos en el centro y son flanqueados a un lado por CD1D, el gen CD1 de grupo 2, y en el otro lado por CD1E, el gen DC1 de grupo 3. Se muestra la distribución de tejido de las cinco isoformas de proteínas CD1 (CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, y CD1e), al igual

que su capacidad para presentar antígenos lípidos a los receptores de los linfocitos T α:β y γ:δ. CD1e es una proteína de transporte lípido intracelular que facilita la carga de CD1b y CD1c con antígenos lípidos, pero no presenta en sí misma antígenos a los linfocitos T.

Propiedades funcionales de las moléculas CD1 grupo 1			
	CD1a	**CD1c**	**CD1b**
Tamaño del sitio de unión (Å3)	1350	1780	2200
Proteína adaptadora	Ninguna	AP2	AP2 y AP3
Profundidad de penetración de la célula en el ciclo	Superficial	Intermedia	Profunda
Sitio de transferencia lípida	Superficie celular Endosomas tempranos	Endosomas intermedios	Endosomas tardíos Lisosomas
Estado del sitio de unión en ausencia de un lípido	Intacto y robusto	Colapsado	Colapsado
CD1e es su chaperón	No	Sí	Sí
Lípidos de andamiaje	No	No	Sí
Ejemplo de un antígeno	Didesoximicobactina	Micocetidas	Sulfoglucolípidos diacilados Lípidos micólicos

Figura 12-31 Las moléculas CD1 de grupo 1 han adquirido propiedades distintivas que les permiten unirse a antígenos lípidos dentro de diferentes series de vesículas intracelulares. Estas propiedades permiten a las moléculas CD1 eliminar todos los tipos de vesículas intracelulares para antígenos micobacterianos y evitar que las micobacterias se oculten de las defensas inmunitarias en algún tipo de vesícula.

CD1a tiene el menor sitio de unión y los menores ciclos de forma superficial entre la membrana plasmática y los endosomas de clasificación. Por sí solo puede intercambiar lípidos en la superficie celular y es más heterogéneo en los lípidos que une. El sitio de unión de CD1c es de un tamaño intermedio y con el reciclaje penetra la célula hasta una profundidad intermedia. Esto permite que CD1c analice de forma amplia los contenidos de las vesículas intracelulares y presente un amplio rango de antígenos. CD1b tiene el mayor sitio de unión y penetra la célula hasta su mayor profundidad, uniendo antígenos lípidos en el ambiente hostil de los endosomas y liposomas tardíos. Esto se logra con la ayuda de las proteínas de transferencia de lípidos, que incluyen a CD1e, que une antígenos lípidos y después los entrega a CD1b. El sitio de unión de CD1b es tan grande y flexible que puede acomodar a múltiples lípidos, algunos de los cuales se conocen como lípidos de andamiaje porque llenan la

profundidad del sitio de unión y permiten que el lípido antigénico se ubique en la parte superior y esté accesible para el receptor de linfocito T. Los pacientes con tuberculosis o lepra elaboran una respuesta de linfocitos T α:β específicos de micobacterias contra los antígenos lípidos presentados por CD1a, CD1b y CD1c.

12-16 Las células NKT son linfocitos innatos que detectan antígenos lípidos mediante receptores de linfocitos T α:β

La presentación de antígenos lípidos a los linfocitos T γ:δ por CD1d se describió en la sección 12-13. CD1d también presenta antígenos lípidos a los linfocitos T α:β. No son linfocitos T α:β convencionales, sino una subserie de células llamadas células NKT que expresan varios receptores, como NKG2D, que se consideran receptores de células NK (véase la sección 12-3). Más importante, lo que distingue a las células NKT de otros linfocitos son sus receptores de linfocitos T α:β distintivos que reconocen de forma exclusiva a los antígenos lípidos y glucolípidos presentados por CD1d. Estos receptores de linfocitos T consisten de una cadena α conservada, $V_{\alpha}24–J_{\alpha}18$, relacionada con cadenas β elaboradas a partir del segmento génico Vβ11. Al igual que las células NK y los linfocitos T γ:δ, las células NKT están listas para entrar en acción y después de detectar una infección pueden proporcionar una función efectora en un lapso de 4 horas. En la homogeneidad de sus receptores de antígeno y la velocidad de su respuesta, las células NKT se parecen y comportan como las células de la respuesta inmunitaria innata.

Las células NKT se desarrollan en el timo a partir de la misma célula precursora que los linfocitos T α:β convencionales que reconocen antígenos peptídicos y están restringidos por las moléculas HLA-A, B y C. El desarrollo de células NKT se define por la adquisición del receptor característico de linfocitos T y la selección positiva por autolípidos presentados por CD1d en timocitos doble positivo. En contraste, las células tímicas epiteliales median la selección positiva de linfocitos T α:β específicos de péptidos (véase la figura 1-20, p. 21). El factor de transcripción promielocítico proteína leucémica con dedos de zinc (PLZF) se considera el regulador maestro del desarrollo de las células NKT, que se completa en el timo y produce células NKT maduras que están completamente equipadas para responder a la infección. Las células NKT están ampliamente distribuidas en los tejidos; representan menos del 1% de los linfocitos T en la sangre y no recirculan entre la sangre y la linfa como los linfocitos T α:β vírgenes convencionales (véase la sección 1-10). Las células NKT responden a las diferencias antigénicas que distinguen a los glucolípidos y fosfolípidos microbianos de los autoglucolípidos y

fosfolípidos.

La interacción de los receptores de células NKT con complejos de CD1d y lípidos difiere de aquella entre los receptores de linfocitos T CD8 y péptidos unidos a las moléculas MHC clase I. Las cadenas α y β del receptor de células NKT yacen paralelas al sitio de unión de antígeno, de modo que la cadena α conservada cubre el grupo principal hidrofílico del antígeno lípido. Se incorporan diferentes antígenos lípidos en estos complejos al introducir cambios conformacionales en los lípidos para hacer que ajusten en el sitio de unión fijo. Este mecanismo de ajuste inducido contrasta con la presentación del péptido por moléculas MHC clase I, en que tanto el receptor de linfocitos T y las moléculas MHC clase I se eligen debido a que su ajuste con el péptido específico.

La activación de las células NKT requiere de dos señales: una que proviene del receptor de linfocitos T y otra que proviene de un receptor de citocina. Los receptores de células NKT pueden reconocer lípidos presentados por CD1d en las células dendríticas, macrófagos, neutrófilos y linfocitos B –interacciones cognadas que conducen a la activación mutua de las células NKT y las células presentadoras de antígeno (figura 12-32). Las células NKT expresan concentraciones elevadas del receptor IL-12, e IL-12 es una citocina mayor que activa a las células NKT, como también es el caso para las células NK (véase la sección 3-20). Las células NKT también pueden ser activadas por IL-18, IL-23 e IL-25. Dependiendo de la célula presentadora de antígeno y las citocinas activadoras, las células NKT pueden activarse para producir un rango de respuestas efectoras diferentes que son paralelas a las de los linfocitos T de la inmunidad adaptativa (véase el capítulo 9). Pueden afectar la producción de las citocinas T_H1, las citocinas T_H2, las citocinas T_H17 y la citotoxicidad celular (figura 12-33). La heterogenicidad fenotípica en la población de las células NKT contribuye a estas respuestas funcionalmente diferentes, como la expresión de CD4 o CD8. Las células NKT pueden entrar a los sitios de infección, donde sus interacciones con las células dendríticas cargadas de patógenos pueden conducir a su activación mutua. La mayor secreción de IFN-γ y la regulación al alta del ligando CD40 por las células NKT induce una mayor expresión de IL-12 por las células dendríticas, que activa aún más a las células NKT. Esto ayuda a iniciar la respuesta inflamatoria y el reclutamiento de neutrófilos, células NK y monocitos a este sitio de infección.

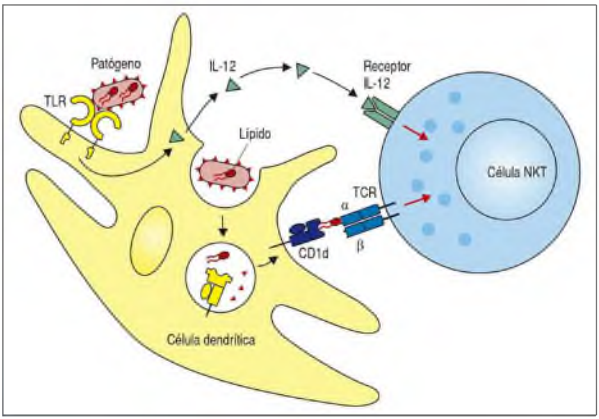


Figura 12-32 La activación de las células NKT requiere dos señales, una del receptor de linfocito T y la otra de un receptor de citocina. La captación del patógeno y su degradación en los endosomas y lisosomas de una célula dendrítica en el tejido infectado permiten que los antígenos lípidos se unan a CD1d y se lleven a la superficie celular. Aquí son involucrados por el receptor de linfocitos T (TCR) α:β de la célula NKT. Esto proporciona la primera señal intracelular para la activación de las células NKT. Al detectar la presencia del patógeno, un receptor tipo Toll (TLR) envía una señal a la célula dendrítica para secretar la citocina IL-12, que actúa sobre el receptor IL-12 de la célula NKT para enviar la segunda señal intracelular para su activación.

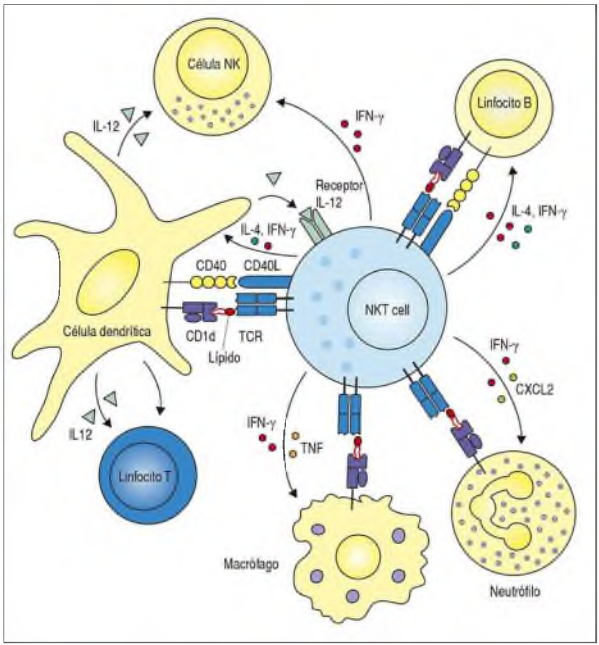


Figura 12-33 En respuesta a los cambios en los autoantígenos y antígenos lípidos microbianos, las células T establecen una respuesta inmunitaria mediante interacciones con diversos tipos de células de la inmunidad innata y adaptativa. La célula NKT puede tener interacciones conjugadas con las células NK, células dendríticas, macrófagos y neutrófilos de la inmunidad adaptativa y también los linfocitos B de la inmunidad adaptativa. Mediante la secreción de citocinas, las células NKT también influyen sobre los linfocitos T de la inmunidad adaptativa.

CD1d se conserva y está presente tanto en humanos como en ratones. En contraste, los ratones no tienen equivalente de CD1a, CD1b, CD1c y CD1e. Las células NKT que reconocen a CD1d también son muy similares en ratones y en humanos. Por lo tanto, éstas son funciones inusualmente

conservadas, que muy bien pueden haberse mantenido a lo largo de la evolución de los mamíferos placentarios. A través de la evolución de la línea germinal, los segmentos Vα24–Jα18 se han convertido en un receptor CD1d bien adaptado. Estas son propiedades que son típicas de los receptores de la inmunidad innata.

12-17 Los linfocitos T invariantes relacionados con la mucosa detectan bacterias y hongos que producen riboflavina

Los **linfocitos T invariantes relacionados con la mucosa (células MAIT)** son una población única de linfocitos T CD8 α:β efectores maduros que pueblan los tejidos mucosos, en particular los pulmones, y también están presentes en el hígado y en menor grado en la sangre. Al igual que las células NKT (véase la sección 12-16), las células MAIT se definen por una serie estrechamente relacionada de receptores de linfocitos T: estos comprenden cadenas α con un reacomodo $V_{\alpha}7.2–J_{\alpha}33$ codificado para la línea germinal y cadenas β con segmentos génicos $V_{\beta}2$, $V_{\beta}13$, o $V_{\beta}22$ V. Estos receptores de linfocitos T reconocen antígenos presentados por MR1, una molécula tipo MHC clase I compuesta de β_2-microglobulina relacionada con una cadena pesada codificada, como CD1, por un gen en el cromosoma 1. El sitio de unión de antígeno de MR1 es altamente especializado para unir pequeñas moléculas orgánicas heterocíclica formadas por las bacterias y las levaduras durante la biosíntesis de riboflavina. La riboflavina, que se conoce comúnmente como vitamina B_2, es un cofactor esencial para muchas enzimas humanas, pero no puede ser elaborada por las células humanas y es adquirida a partir de la dieta y la microbiota. La cavidad de unión a antígeno de la molécula MR1 es mucho más pequeña que la de las moléculas MHC clase I de unión a péptido, debido a su recubrimiento de residuos de aminoácidos aromáticos y básicos grandes. La arquitectura aromática de esta cavidad es complementaria con los pequeños metabolitos anillados que son ligandos MR1 (figura 12-34). En el complejo de MR1, metabolito y receptor de linfocito T, el metabolito está unido por las asas CDR3 de las cadenas α y β. Los residuos de la cadena α del receptor de linfocitos T que se unen a MR1 tienen todos una codificación germinal y el proceso de recombinación somática forma esta cadena α a una alta frecuencia. –esto es consistente con la coevolución entre MR1 y los segmentos de línea germinal que codifican la cadena α del receptor del linfocito T.

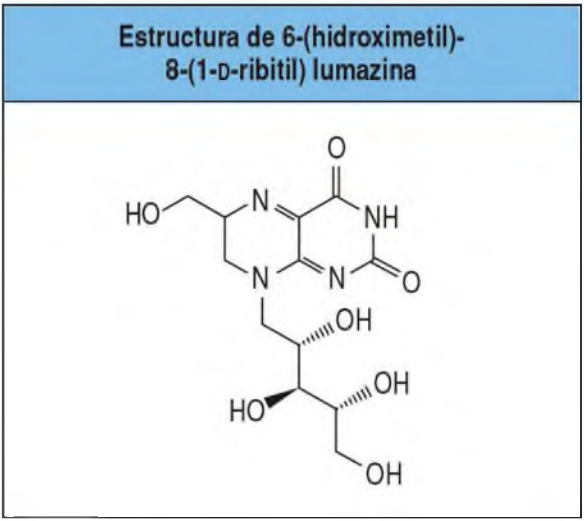


Figura 12-34 Linfocitos T invariantes relacionados con la mucosa (MAIT) que reconocen a los productos secundarios de la síntesis de riboflavina llamados pterinas. Estas sustancias se aislaron por primera vez de las alas de mariposas. De ahí su nombre de pterina, que se deriva de la palabra griega para ala. Aquí se muestra la estructura química de pterina reducida 6-(hidroximetil)-8-(1-D-ribitil) lumazina.

Las células MAIT detectan y responden a la infección por todas las especies de bacterias y hongos que elaboran riboflavina. No responden a las especies, como la bacteria *Enterococcus faecalis*, que no produce riboflavina, ni tampoco responden a las infecciones virales.

Al igual que las células NKT, las células MAIT se desarrollan en el timo, donde están sujetas a la selección positiva por una pequeña población de timocitos doble positivo que tienen concentraciones inusualmente elevadas de MR1 en la superficie celular (figura 12-35). Sólo pequeñas cantidades de MR1 de superficie celular pueden detectarse en la mayoría de las células, debido a que la colectividad de las proteínas se encuentra en las vesículas

intracelulares que viajan entre la superficie celular y su interior. Cuando las células MAIT emergen del timo son linfocitos vírgenes que después viajan a la sangre para establecer su residencia en los tejidos de la mucosa y el hígado. En estos sitios, las células MAIT son activadas por la exposición a la microbiota, que induce su proliferación y diferenciación. Al nacimiento, sólo unas cuantas células MAIT pueden detectarse en la sangre del cordón, pero para los 2 años de edad se han convertido en una gran población oligoclonal de linfocitos efectores con fenotipo de memoria. Las células MAIT comprenden 1 a 10% de los linfocitos T en la sangre y 20 a 40% de los linfocitos en el hígado. Las células MAIT tienen capacidad antibacteriana, pero los mecanismos por los cuales lo logran aún deben dilucidarse.

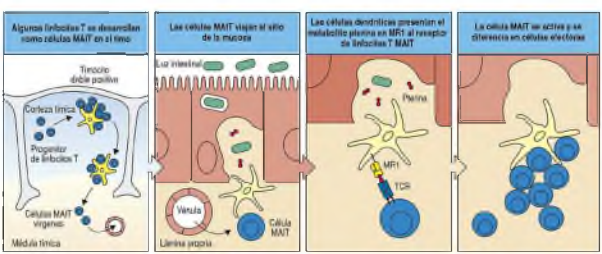


Figura 12-35 Las cantidades de células MAIT y su maduración dependen de la microbiota. Al igual que todos los demás linfocitos T, las células MAIT se desarrollan en el timo, donde sufren selección positiva en una población de timocitos doble positivos que expresan MR1. Las células MAIT vírgenes dejan el timo en la sangre y viajan por el tejido mucoso (primer recuadro). En la mucosa, las células MAIT interactúan con las células dendríticas residentes (segundo recuadro). MR1 expresado en las células dendríticas se ha unido a las pterinas liberadas por las bacterias y levaduras en la superficie mucosa, en el proceso de elaborar riboflavina. Las pterinas se presentan en el receptor de linfocitos T de las células MAIT (tercer recuadro). Esto estimula a las células MAIT para dividirse y diferenciarse en linfocitos T efectores (cuadro recuadro).

En contraste con las moléculas MHC clase I altamente polimórficas y muchas de las moléculas tipo MHC clase I que son ligandos para los receptores de células NK, MR1 está excepcionalmente conservado a lo largo de la filogenia de los mamíferos, lo que incluye a los marsupiales. Por ejemplo, el MRI humano y el murino tienen un 90% de identidad de secuencia en comparación con cerca del 70% para proteínas MHC clase I

presentadoras de péptido. Debido a que las estructuras de la riboflavina y sus intermedios metabólicos no han cambiado desde que los linajes humanos y murinos se separaron hace 65 millones de años, cualquier nueva variante de MRI con una alteración en los sitios de unión a antígeno no ha tenido una ventaja selectiva. En contraste, las estructuras de los péptidos virales que son presentados por las moléculas MHC clase I de unión a péptidos están cambiando todo el tiempo y proporcionan presiones de selección continua constantemente cambiantes para nuevas variantes de MHC clase I. La conservación de MR1 también ha permitido que los segmentos $V_{\alpha}7.2$ y $J_{\alpha}33$ con codificación de la línea germinal coevolucionen con MR1.

Resumen

Dos duplicaciones genómicas ocurierron antes del surgimiento de los vertebrados con mandíbula y su sistema inmunitario adaptativo basado en dominios de inmunoglobulina y reacomodo de genes. Debido a que las moléculas tipo MHC clase I son previas a las dos duplicaciones, los genes tipo MHC clase I pasaron por duplicaciones y acabaron en cuatro sitios genómicos. La familia de genes CD1 y los genes MHC clase I son las contrapartes actuales de dos de estas antiguas series de genes tipo MHC. En sus propiedades y funciones, las moléculas MCH clase I y CD1 modernas son tanto contrastantes como complementarias. Las moléculas MHC clase I se especializan en presentar péptidos procesados de un tamaño definido a los receptores de linfocitos T α:β y aumentan esta capacidad mediante un vasto repertorio de receptores de linfocitos T y un polimorfismo extraordinario de las moléculas MHC clase I. En contraste, las moléculas CD1 se especializan en presentar antígenos de lípidos, que son menos diversos que los péptidos procesados, pero más heterogéneos en tamaño y forma. La presentación de lípidos se logra a través de las moléculas CD1a, CD1b, CD1c y CD1d no polimórficas que tienen sitios de unión distintivos y viajan a las vesículas intracelulares en diferentes ubicaciones celulares para encontrar antígenos a los cuales unirse y transportar a la superficie celular. En las vesículas con las condiciones más hostiles y desnaturalizantes, la proteína de transferencia de lípidos CD1e ayuda a cargar a los miembros de su familia con antígenos lípidos. Las moléculas CD1 presentan antígenos lípidos tanto a linfocitos T α:β como γ:δ y están fuertemente implicadas en la defensa contra las micobacterias, que tienen muchos componentes lípidos exóticos que son muy diferentes de los lípidos humanos. CD1a, Cd1b, y CD1c se expresan sobre todo en células profesionales presentadoras de antígeno y muestran antígenos lípidos a una selección diversa de receptores de linfocitos T en una forma análoga a la presentación de antígenos peptídicos por moléculas MHC clase I a receptores convencionales de linfocitos T. En contraste, CD1d tiene una amplia distribución tisular y presenta antígenos a las células NKT. Estas comprenden una población de linfocitos T con un repertorio muy limitado de receptores de linfocitos T α:β. Al igual que las células NK, las células NKT expresan un rango de receptores de la inmunidad innata y contribuyen de forma temprana en la respuesta a la infección. Las células MAIT son otra gran población de linfocitos T con un repertorio limitado de receptores de linfocitos T α:β. Reconocen pequeñas moléculas

orgánicas producidas por bacterias y levaduras, pero no por células humanas, que son presentadas por MR1, la más conservada de las moléculas MHC y tipo MHC clase I. Las células MAIT patrullan las superficies mucosas y su desarrollo y presencia dependen de la microbiota.

Resumen del capítulo 12

Las células NK son los únicos linfocitos que no reordenan genes receptores. Pertenecen a la inmunidad innata y su origen es antiguo. Las células NK expresan una variedad de receptores que se expresan de forma diferencial para dar a la población de células NK un repertorio diverso de fenotipos de superficie celular. Los receptores de activación o reconocen a los patógenos y sus productos o a las proteínas de estrés humano que sólo son expresadas por las células que no están sanas. Lo que permite a las células NK contribuir a la inmunidad adaptativa es su expresión de un receptor Fc de activación para IgG. Las características distintivas de las células NK son los receptores de inhibición que reconocen a MHC clase I y preparan a las células NK para reconocer a las células que tienen una pérdida patológica de expresión de MHC clase I. Esta función ha surgido de forma independiente en dos familias extendidas de receptores de células NK estructuralmente diferentes. Éstas abarcan a los receptores tipo lectina codificados en el complejo citolítico natural y los receptores tipo inmunoglobulina, codificados en el complejo receptor de leucocitos. Los KIR de inhibición que reconocen a los determinantes polimórficos de HLA están codificados por una familia génica que surgió hace apenas 60 millones de años y es por tanto una innovación reciente de la inmunidad innata. Incluso más reciente aún es la división de los haplotipos KIR en dos grupos distintivamente funcionales, una característica única de la evolución humana que ha ocurrido hace apenas 5 millones de años. La infección con citomegalovirus induce una proliferación masiva de células NK que expresan un receptor de activación que reconoce HLA-E. Estas células, que son raras en personas no infectadas, se mantienen a lo largo de la infección persistente por parte de un herpesvirus.

Debido a que los receptores de linfocitos **T** γ:δ están construidos a partir del reacomodo de genes, los linfocitos γ:δ se consideraron primero como células de la inmunidad adaptativa. Sin embargo, las varias diferencias entre los linfocitos T γ:δ y α:β y las similitudes de los linfocitos T γ:δ con las células NK hacen cuestionar esta asignación. Los linfocitos γ:δ pueblan la sangre y los tejidos, donde se activan y desarrollan una función efectora en ausencia de infección. Vigilan y mantienen la integridad tisular usando una batería de receptores que detectan una infección y una dificultad celular. Al realizar estas funciones, el receptor de linfocitos **T** γ:δ no desempeña una función única y no es esencial. La diversidad de los

receptores de linfocitos T γ:δ es mucho menor que la de los receptores de linfocitos T α:β y cada receptor reconoce un grupo químicamente relacionado de antígenos que no son péptidos ni tampoco proteínas. Estas propiedades son semejantes a las de los receptores de la inmunidad innata. Por otro lado, varios receptores de linfocitos T γ:δ reconocen a los antígenos presentados por moléculas relacionadas con MHC clase I, que son análogos a la presentación de péptidos por MHC clase I a los linfocitos T CD8. Los linfocitos T γ:δ de diferentes mamíferos difieren en su abundancia, distribución tisular y receptores, lo que muestra cómo la innovación en sus funciones evolucionó durante la divergencia de estas especies. En términos generales, al parecer el leucocito T γ:δ es una célula de la inmunidad innata que usa sus genes de reacomodo para producir diversos receptores de la inmunidad innata.

Aunque las células NKT y las células MAIT expresan un receptor de linfocitos T α:β, sus propiedades son aquellas de las células de inmunidad innata. El gen de la cadena α ha evolucionado para permitir la producción de células que expresan una combinación particular de segmentos V y J que producen cadenas α que unen complejos de antígeno presentado por moléculas tipo MHC clase I conservadas. Las células NKT responden a los antígenos lípidos; las células MAIT responden a especies de bacterias y levaduras que sintetizan riboflavina. Las células NKT y las células MAIT proporcionan buenos ejemplos de la inmunidad innata que capturan y explotan las células de la inmunidad adaptativa. De este análisis de las células NK, células γ:δ y linfocitos T α:β inusuales, hemos encontrado evidencia para el tercer modelo de evolución de la inmunidad innata y adaptativa (véase la figura 12-1, tercer recuadro). Desde su surgimiento hace 400 millones de años, ha habido una coevolución de la inmunidad adaptativa e innata que ha integrado sus componentes y sus funciones a un punto en que no es fácil trazar una línea entre ambos. Lo que se aprecia de forma evidente en este capítulo es el papel principal que representan las moléculas MHC clase I y clase II como ligandos para receptores tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. Este no es el caso para las moléculas MHC clase II, que son moléculas que se usan de forma exclusiva en la inmunidad adaptativa.

Preguntas

12-1 Las células NK expresan _____.

a. Receptores para reconocer alteraciones a las superficies de las células humanas inducidas por una infección
b. Receptores para detectar estrés celular
c. Receptores para la región Fc de IgG
d. Receptores tipo Toll
e. Todos los anteriores

12-2 Explique el mecanismo por el cual las células NK son capaces de implicar a un receptor de antígeno altamente específico durante su activación.

12-3 A diferencia de los linfocitos T citotóxicos, las células NK no _____. (Elija todos los que apliquen).

a. Secretan citocinas
b. Participan en una respuesta de inmunidad adaptativa
c. Reacomodan genes del receptor de linfocitos T
d. Usan moléculas MHC clase I para su desarrollo y función
e. Expresan componentes CD3

12-4 Las células NK que expresan concentraciones elevadas de _____ abundan durante una infección con CMV.

a. CD56
b. HLA-E
c. Ly49
d. CD94:NKG2A
e. CD94:NKG2C

12–5 Empareje el término en la columna A con su descripción en la columna B.

Columna A	**Columna B**
a. CD94:NKG2A	1. En las células NK durante la infección con CMV

b. ITIM	2. Presenta péptidos de secuencia líder de HLA-A, B y C
c. NKG2D	3. Desfosforila Vav1
d. MIC-A y MIC-B	4. Receptor inhibitorio de muchas células NK
e. SHP-1	5. Receptor de activación de todas las células NK
f. HLA-E	6. Proteínas de estrés
g. CD94:NKG2C	7. Ubicado en la cola citoplásmica de NKG2A

12–6 ¿Cuál es la diferencia básica entre los ligandos reconocidos por CD94:NKG2A en comparación con los receptores de células citolíticas similares a inmunoglobulina (KIR) de inhibición?

12-7 Un ejemplo de una proteína de transferencia de lípidos encontrada en los endosomas y lisosomas tardíos es _____.

a. CD1a
b. CD1b
c. CD1c
d. CD1d
e. CD1e

12–8 Empareje el término en la columna A con su descripción en la columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Preparación de las células NK	1. Patrones de expresión aleatorios de los genes KIR
b. Variación del contenido génico	2. Dos diferentes módulos proteínicos con la misma función
c. Genes de marco de referencia	3. Común a todos los haplotipos KIR
d. Expresión variegada	4. Los haplotipos difieren en número y tipos de genes KIR
e. Evolución convergente	5. Activación de un receptor inhibitorio con una molécula MHC clase I cognada

12-9 El surco de unión del receptor de proteína C endotelial (EPCR) se une a _____ y los presenta a _____.

a. Fosfoantígenos; linfocitos T $V_{\gamma}9{:}V_{\delta}2$
b. Proteínas MIC-A o MIC-B; células NK
c. Sulfátides; linfocitos T $V_{\gamma}{:}V_{\delta}1$
d. Fosfolípidos; linfocitos T $V_{\gamma}4{:}V_{\delta}5$
e. Antígenos lípidos; linfocitos NKT $V_{\alpha}24{-}J_{\alpha}18{:}V\beta11$

12–10 ¿Cuál de los siguientes pares no está bien formado?

a. Linfocitos T γ:δ efectores de memoria; CD45RA
b. Linfocitos T γ:δ esplénicos; Vδ1
c. Linfocitos T γ:δ vírgenes; CD27
d. Pirofosfato de isopentilo; autofosfoantígeno
e. Hidroxi-metil-but-2-enil-pirofosfato; BTN3A1
f. Monomicolato de glucosa; *Mycobacterium phlei*

12–11 ¿Cuál de los siguientes enunciados relacionados con CD1 es correcto?

a. Los surcos de unión de CD1 son muy similares a los de las moléculas MHC clase I
b. Los antígenos lípidos de CD1 se unen con alta afinidad y rara vez se intercambian
c. CD1 comprende tres clases de cadenas pesadas MHC clase I conocidas como CD1c, CD1d y CD1e, en que cada una pertenece a un grupo funcional diferente
d. Moléculas CD1 forman heterodímeros con β_2-microglobulina
e. Cuando una molécula CD1d presenta sulfátido a un linfocito T γ:δ, las tres asas de CDR tanto de la cadena γ como de la δ deben involucrarse para activar al linfocito T
f. Los genes CD1 se ubican en el complejo HLA en el cromosoma 6

12-12 Los linfocitos T α:β con restricción de CD1 2–12 responden a los antígenos lípidos de los patógenos micobacterianos usando todo excepto

¿cuál de los siguientes?

a. CD1a
b. CD1b
c. CD1c
d. CD1d

12–13 Todos los siguientes enunciados relacionados con CD1a, b, y c son verdaderos excepto _____.

a. Tienen una distribución tisular más limitada que CD1d
b. CD1b se relaciona con CD1e para el objetivo de la transferencia de lípidos
c. Pasan por un ciclo a través de las vesículas endosómicas en diferentes sitios de la célula con la asistencia de proteínas adaptadoras
d. Tienen sitios de unión a antígeno de diferente tamaño.
e. Todos presentan antígenos lípidos
f. Pasan por un ciclo continuo entre la superficie celular y los compartimientos endosómicos, permitiendo el intercambio de antígenos
g. CD1b puede acomodar a más de un antígeno de forma simultánea
h. Son expresados por timocitos doble positivo y facilitan la selección positiva de linfocitos T restringidos a CD1 y facilitan una selección positiva de linfocitos T restringidos a CD1
i. Presentan antígenos a las células NKT

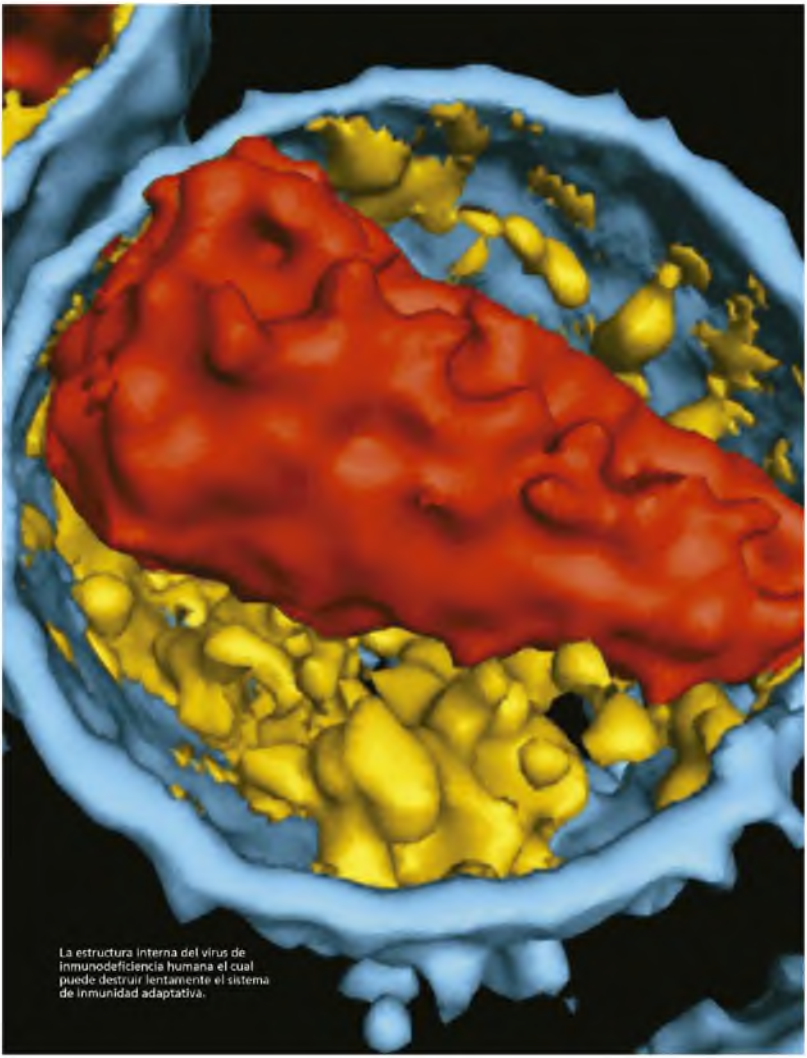
12-14 Identifique el enunciado incorrecto relacionado con las células NKT. (Elija todos los que apliquen).

a. Expresan receptores de linfocitos T α:β
b. Se eligen de forma positiva en el timo por autolípidos presentados por CD1a, b, c y d en timocitos doble positivos
c. Expresan NKG2D
d. No reconocen antígenos peptídicos
e. Son activados por antígenos lípidos y glucolípidos
f. Requieren dos señales para su activación; una del receptor de linfocitos T y otra de CD28
g. Establecen interacciones cognadas con diversos leucocitos, lo que incluye macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y neutrófilos
h. Tienen una respuesta efectora limitada que es paralela a los linfocitos T CD8

i. Expresan CD4 o CD8, aunque no al mismo tiempo.
j. Tienen una acentuada respuesta a IL-12
k. Expresan receptores de linfocitos T que consisten de $V_{\alpha}24–J_{\alpha}18$:Vβ11 conservado

12–15

A. Describa el ligando para el receptor NK CD94:NKG2A
B. ¿Por qué la concentración de este ligando en la célula blanco es una medida eficaz de la presencia o ausencia de las moléculas MHC clase I clásicas?
C. ¿Por qué este ligando se considera un mecanismo amplio para detección de los linfocitos NK de células no saludables que es relativamente insensible a los polimorfismos MHC clase I?



La estructura interna del virus de inmunodeficiencia humana el cual puede destruir lentamente el sistema de inmunidad adaptativa.

Capítulo 13

Fallas de las defensas del cuerpo

En la mayoría de los casos, el cuerpo humano impide con éxito que los patógenos que lo amenazan establezcan una infección, y aquellas infecciones que llegan a ocurrir suelen ser eliminadas por las acciones de la inmunidad innata y la adaptativa. En estas circunstancias existe fuerte presión selectiva para que los patógenos desarrollen maneras de escapar a la respuesta inmunitaria o subvertirla. Los microorganismos con tales ventajas compiten exitosamente contra otros patógenos potenciales a fin de aprovechar los recursos del cuerpo humano. En la primera parte de este capítulo se describen ejemplos de los diferentes tipos de mecanismos que utilizan.

Las defensas del organismo contra la infección también pueden fallar a causa de deficiencias hereditarias en el sistema inmunitario. Algunas de ellas se describen en la segunda parte del capítulo. En la población humana existen alelos mutantes para muchos de los genes que codifican componentes del sistema inmunitario. Estos genes mutantes causan **enfermedades de inmunodeficiencia**, que varían en gravedad dependiendo de cuál sea el gen defectuoso y cómo se ve afectado el sistema inmunitario. La correlación de los defectos moleculares en enfermedades de inmunodeficiencia con los tipos de infección a los cuales los pacientes se tornan vulnerables revela la eficacia de las diversas armas de la respuesta inmunitaria contra diferentes tipos de patógenos.

En la tercera parte del capítulo se explora una relación huésped-patógeno específica en que se combinan temas de las dos primeras partes del capítulo. Se refiere al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que es extraordinariamente eficaz para escapar a la respuesta inmunitaria o subvertirla. Durante el transcurso de una infección, que puede durar decenios, el VIH de manera gradual pero inexorable desgasta el sistema inmunitario hasta el punto en que éste deja de funcionar. La consecuencia a largo plazo de la infección por el VIH es que los pacientes adquieren una inmunodeficiencia grave y desarrollan una enfermedad letal conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Evasión y subversión del sistema inmunitario por los patógenos

La inmunorrespuesta a cualquier patógeno implica complejas interacciones moleculares y celulares entre el patógeno y su hospedador, y cualquier etapa de esta interacción puede ser atacada por un patógeno y usada en su propio beneficio. El estudio sistemático de los genomas de los patógenos revela que la mayoría de ellos tienen recursos para escapar a las inmunodefensas o subvertirlas, y que algunos poseen muchos genes dedicados a este fin.

13-1 La variación genética en algunas especies de patógenos impide la inmunidad eficaz a largo plazo

Los anticuerpos dirigidos contra macromoléculas en la superficie de los patógenos son la principal fuente de inmunidad protectora a largo plazo contra muchas enfermedades infecciosas. Algunas especies de patógenos evaden tal protección al existir como numerosas cepas distintas, que difieren en las macromoléculas antigénicas en sus superficies externas. Tal es el caso de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, que causa la neumonía. Las cepas genéticas de *S. pneumoniae* difieren en la estructura de los polisacáridos capsulares y compiten entre sí por infectar al ser humano. Estas cepas, de las cuales se conocen al menos 90, se denominan **serotipos** porque se emplean ensayos serológicos basados en anticuerpos para definir las diferencias entre ellas. Después de que se resuelve la infección por un serotipo específico de *S. pneumoniae*, la persona habrá producido anticuerpos que previenen la reinfección por ese tipo, aunque no evitan la infección primaria por otro tipo (figura 13-1). *S. pneumoniae* es una causa común de neumonía bacteriana porque su variación genética impide que los individuos desarrollen una memoria inmunitaria eficaz contra todas las cepas. La variación genética de *S. pneumoniae* ha evolucionado como consecuencia de la selección por la respuesta inmunitaria de sus hospedadores humanos.

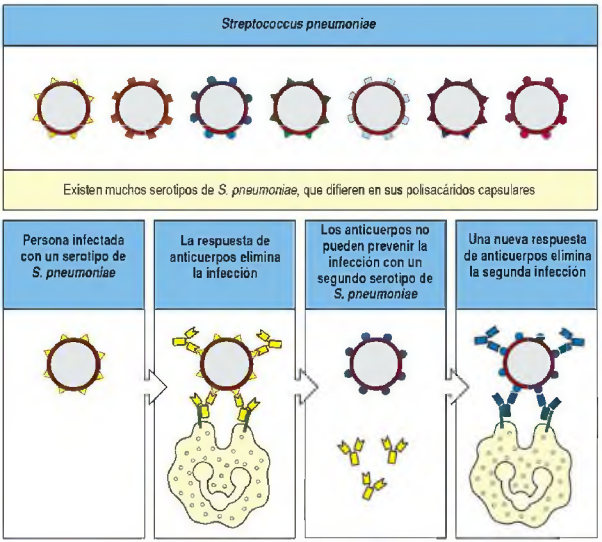


Figura 13-1 **La inmunidad protectora contra *Streptococcus pneumoniae* es específica de serotipo.** Las diferentes cepas o serotipos de *S. pneumoniae* tienen polisacáridos capsulares antigénicamente distintos, como se representa en el recuadro superior. Los anticuerpos contra polisacáridos capsulares opsonizan el patógeno y permiten su fagocitosis. Una persona infectada por un serotipo de *S. pneumoniae* elimina la infección con anticuerpo específico de tipo, como se muestra en los recuadros inferiores. Sin embargo, estos anticuerpos carecen de efecto protector cuando la misma persona se infecta con un serotipo distinto de *S. pneumoniae*. La segunda infección sólo puede ser eliminada por una nueva respuesta primaria inmunitaria que se dirige de forma específica al segundo serotipo.

13-2 Mutación y recombinación permiten al virus de la gripe escapar a la inmunidad

Algunos virus también presentan variación genética, y el virus de la gripe es un ejemplo bien estudiado de ello. Este virus infecta los epitelios del aparato respiratorio y pasa con facilidad de una persona a otra en los aerosoles generados por la tos y los estornudos. La inmunidad protectora contra la gripe es aportada de manera principal por anticuerpos que se unen a las glucoproteínas hemaglutinina y neuraminidasa de la envoltura viral. Estos anticuerpos se producen durante la respuesta inmunitaria primaria al virus. El curso de una infección primaria es breve (1 o 2 semanas), y el virus se elimina del sistema a través de una combinación de inmunidad celular y anticuerpos. El patrón de la infección de gripe de manera característica produce **epidemias**, en las cuales el virus se propaga con rapidez en una población local y luego cede de manera abrupta. La supervivencia a largo plazo del virus de la gripe es asegurada por la generación de nuevas cepas virales que evaden la inmunidad protectora que se generó en epidemias anteriores.

El agente causal de la gripe es un virus de RNA cuyo genoma consta de ocho moléculas de RNA. La duplicación del RNA es relativamente propensa a errores, y genera muchas mutaciones puntuales en las cuales puede actuar la selección. De manera regular emergen nuevas cepas virales que carecen de los epítopos de hemaglutinina o neuraminidasa que indujeron inmunidad protectora en la epidemia previa, y producen una epidemia de gripe cada tercer invierno aproximadamente. La inmunidad protectora de un individuo a la gripe es determinada por la cepa de virus a la cual se expuso primero, lo que constituye el fenómeno llamado pecado original antigénico (Sección 11-13). El antecedente de exposición a cepas específicas del virus difiere en la población, en gran medida conforme a la edad, de modo que hay subpoblaciones de personas con distintos grados de inmunidad a la cepa actual de gripa. Los sujetos más afectados en cualquier momento dado son los muy jóvenes, que no han tenido exposición previa al virus de la gripe y aquellos cuya inmunidad protectora se ha perdido a causa de las nuevas mutaciones presentes en la cepa actual. Este tipo de evolución de la gripe, que causa epidemias relativamente leves y limitadas, se llama **deriva antigénica** (figura 13-2).

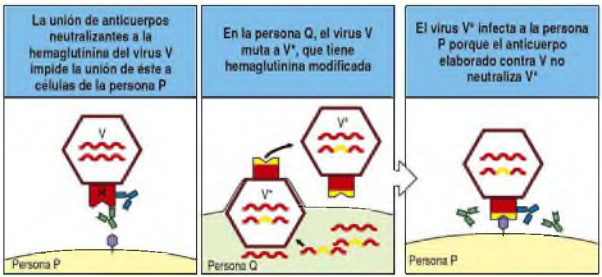


Figura 13-2 **Evolución de nuevas variantes de gripe por deriva antigénica.** Con la infección con la cepa de gripa V, los anticuerpos producidos por la persona P contra varios epítopos de la hemaglutinina viral. Algunos anticuerpos son neutralizantes (verdes); otros no lo son (azules). Cuando la persona P se expone todavía más a la cepa V, los anticuerpos neutralizantes evitan que el virus infecte las células (recuadro izquierdo). En el curso de infectar a la persona Q, la cepa viral V muta para producir una cepa V*, que difiere de la V por la sustitución de un aminoácido (amarillo) en la hemaglutinina (recuadro central). Esta diferencia de aminoácido elimina el epítopo reconocido por los anticuerpos neutralizantes elaborados contra la cepa V. En consecuencia, la cepa V* del virus de la gripe puede infectar las células de la persona P sin interferencia de los anticuerpos elaborados contra la cepa V (recuadro derecho). Para eliminar esta segunda infección de gripe, la persona P debe presentar una respuesta inmunitaria primaria que elabore anticuerpos neutralizantes contra la cepa V*. La neuraminidasa viral (no se muestra) se somete a deriva antigénica de forma similar.

En contraste, cada 10 a 50 años emerge un virus de la gripe que es estructuralmente muy distinto de sus predecesores y es capaz de infectar a casi todo el mundo. Además de propagarse en forma más amplia para producir una **pandemia** (una epidemia mundial), tales virus causan una enfermedad más grave y mayor mortalidad que los virus que surgen por deriva antigénica. Las cepas de virus de la gripe que provocan pandemias son virus recombinantes que obtienen parte de su genoma de RNA de un virus de la gripe aviar y el resto de un virus de la gripe humana. En estas cepas recombinantes, la hemaglutinina o la neuraminidasa (o ambas) son codificadas por moléculas de RNA de origen aviar y son antigénicamente muy distintas de aquellas contra las cuales las personas tienen inmunidad protectora. Las nuevas cepas pandémicas a menudo surgen en partes del sudeste asiático en donde los granjeros viven en estrecha proximidad con sus animales (cerdos, pollos, patos). Una teoría es que los virus recombinantes emergen en cerdos que se infectan de manera simultánea

con virus aviares y humanos. Si tales virus recombinantes regresan a la población humana tienen una tremenda ventaja competitiva, y al propagarse en esta población sustituyen con rapidez a otras cepas gripales. De modo similar, los virus de la gripe recombinantes pueden propagarse por las poblaciones de aves, y son muy temidas por los avicultores. Este modo de evolución se denomina **desplazamiento antigénico** (figura 13-3).

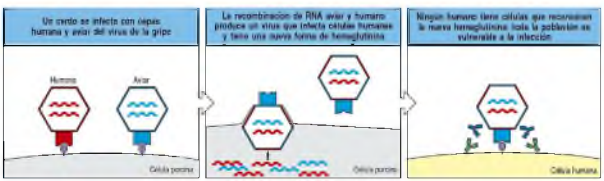
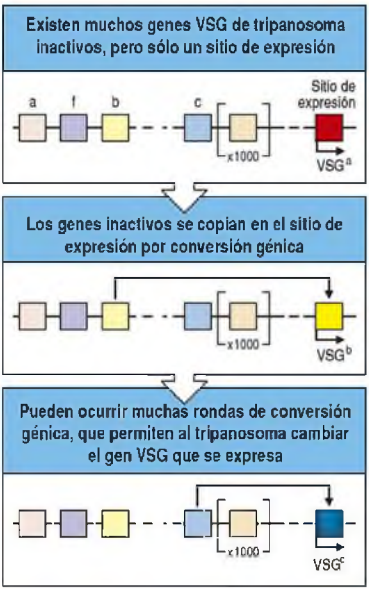


Figura 13-3 **Evolución de nuevas variantes del virus de la influenza por deriva antigénica.** Los virus de la influenza humana (rojo) y aviar (azul) pueden infectar de forma simultánea a cerdos, que en este contexto se conocen como hospedadores secundarios. En una célula porcina que está infectada por ambos virus (recuadro izquierdo), sus segmentos RNA se reclasifican para producir diversos virus recombinantes. Un tipo de virus recombinante tiene una hemaglutinina de origen aviar (recuadro central). La hemaglutinina aviar es antigénicamente muy distinta de las hemaglutininas de los virus de la gripe que infectan en la actualidad a la población humana, incluyendo a la que infectó a las células porcinas. Los humanos individuales son altamente susceptibles al virus recombinante porque no tienen anticuerpos que se unan a la hemaglutinina y eviten que el virus infecte a las células (recuadro derecho). Debido a que la totalidad de la población humana es vulnerable al virus recombinante, éste tiene el potencial de producir una gripe pandémica.

13-3 Los tripanosomas utilizan conversión génica para cambiar sus antígenos de superficie

Mutación y recombinación no son los únicos métodos por los cuales los patógenos pueden cambiar la cara que presentan al sistema inmunitario. Determinados protozoarios cambian con regularidad sus antígenos de superficie por un proceso de reordenamiento génico. Un buen ejemplo es *Trypanosoma brucei*, uno de los tripanosomas africanos que causa la enfermedad del sueño. El ciclo vital del tripanosoma implica tanto huéspedes mamíferos como insectos. Al picar, un insecto transmite tripanosomas al ser humano, en el cual los parásitos se duplican en los espacios extracelulares. La superficie del tripanosoma consta de una glucoproteína, de la que existen numerosas variantes, cada una codificada por un gen distinto. El genoma del parásito contiene más de 1 000 genes que codifican estas **glucoproteínas de superficie variables (VSG).**

En cualquier momento, un tripanosoma individual produce sólo una VSG. Esto se debe a que para su expresión se requiere el reordenamiento de un gen de VSG en un sitio único del genoma –el sitio de expresión–. El reordenamiento ocurre por un proceso de **conversión génica** en el cual el gen en el sitio de expresión se corta y sustituye por una copia de un gen diferente pero homólogo (figura 13-4). La vasta mayoría de los tripanosomas que replican rápidamente y emergen después de una infección inicial, expresan la misma forma dominante de VSG. Sin embargo, una muy pequeña minoría cambia el gen expresado de VSG y expresa otras formas. El huésped produce una respuesta de anticuerpo contra la forma dominante de VSG, pero no contra las formas minoritarias. La eliminación mediada por el anticuerpo de los tripanosomas que expresan la VSG dominante facilita la proliferación de aquellos que expresan las formas minoritarias, de las cuales una se hará la dominante en la población de tripanosomas. Con el tiempo, las cantidades de tripanosomas que expresan la nueva forma dominante bastan para estimular la producción de anticuerpos, que eliminan la nueva forma dominante. A su vez esto permite que otra forma domine y el ciclo continúa.


Existen muchos genes VSG de tripanosoma inactivos, pero sólo un sitio de expresión
a
f
b
c
x1000
Sitio de expresión
VSG a
Los genes inactivos se copian en el sitio de expresión por conversión génica
x1000
VSG b
Pueden ocurrir muchas rondas de conversión génica, que permiten al tripanosoma cambiar el gen VSG que se expresa
x1000
VSG c

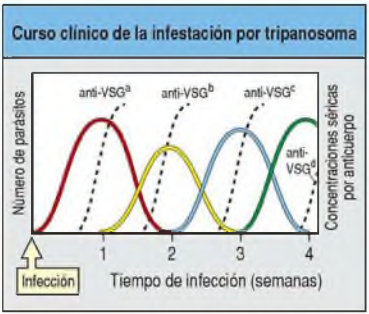

Curso clínico de la infestación por tripanosoma
Número de parásitos
anti-VSG a
anti-VSG b
anti-VSG c
anti-VSG a
Concentraciones séricas por anticuerpo
1
2
3
4
Infección
Tiempo de infección (semanas)

Figura 13-4 **Variación antigénica por tripanosomas africanos que permite que escapen de la inmunidad adaptativa.** Los tres recuadros superiores muestran la organización de los genes en el locus VSG. En el recuadro superior, el gen VSGa (caja roja) está en el sitio de expresión y VSGb (caja amarilla) y VSGc (caja azul) están inactivos. En el segundo recuadro, la conversión génica ha remplazado a VSGa con VSGb en el sitio de expresión; en el tercer recuadro, VSGc ha remplazado a VSGb en el sitio de expresión. El recuadro inferior muestra cómo la carga parasitaria del paciente (líneas roja, amarilla, azul y verde) y la respuesta al anticuerpo (línea negra punteada) coevolucionan a lo largo de la infección. En la primera semana, los tripanosomas que expresan VSGa proliferan (línea roja), pero a medida que se produce anticuerpo VSGa, sus cifras disminuyen. La presión de selección impuesta por el anticuerpo antiVSGa permite a los parásitos expresar VSGb para proliferar durante la segunda semana de infección (línea amarilla) y entonces declinan cuando se elabora el anticuerpo anti-VSGb. En la tercera semana, los parásitos que expresan el gen VSGc dominan, en la cuarta semana es el turno de dominar de los parásitos que expresan VSGd y así sucesivamente, hasta que el paciente fallece debido a todo el daño causado por la sucesión de respuestas inmunitarias primarias.

Este mecanismo de evasión de la inmunidad hace que las infecciones por tripanosomas produzcan ciclos notables en el número de parásitos presentes en una persona infectada (figura 13-4, recuadro inferior). Este ciclo crónico de producción de anticuerpos y eliminación de antígeno causa un depósito masivo de inmunocomplejos e inflamación. Ocurre daño neurológico, que al final termina en coma, la llamada enfermedad del sueño. En grandes regiones de África, las tripanosomosis son un problema de salud grave para las personas y el ganado vacuno. De hecho, es en gran medida a causa de los tripanosomas que sobreviven en las poblaciones silvestres de grandes mamíferos en ese continente y no han sido sustituidas completamente por ganado doméstico, como ha ocurrido en otras partes del mundo. El paludismo, otra enfermedad provocada por un protozoario parásito que escapa a la inmunidad al variar sus antígenos de superficie, también es causa importante de mortalidad humana en el África ecuatorial.

La conversión génica permite que varias especies de bacterias utilicen estrategias similares de variación antigénica. La capacidad de estas bacterias de escapar a la respuesta inmunitaria humana las convierte en patógenos exitosos y graves problemas de salud pública. *Salmonella typhimurium*, una causa común de intoxicación alimentaria, puede alternar la expresión de dos flagelinas (proteínas de los flagelos bacterianos) antigénicamente distintas. Esto se logra por inversión reversible de parte del promotor de uno de los genes de flagelina, lo cual desactiva el primer gen y permite la expresión del segundo. *Neisseria gonorrhoeae*, causal de la enfermedad de transmisión sexual ampliamente distribuida, la gonorrea,

tiene varios antígenos variables, de los cuales el más impresionante es la proteína pilina, un componente de las vellosidades adhesivas en la superficie bacteriana. Como la VSG de los tripanosomas africanos, la pilina es codificada por una familia de genes variantes, aunque sólo uno de ellos se expresa a la vez. Diferentes versiones del gen de la pilina introducidas en el sitio de expresión generan una población minoritaria de la bacteria variante. Cuando la respuesta inmunitaria del huésped ejerce presión contra el tipo dominante, otro está listo para tomar su lugar.

13-4 Los virus del herpes persisten en los huéspedes humanos ocultándose de la respuesta inmunitaria

A fin de terminar una infección viral establecida, es necesario que las células infectadas sean destruidas por linfocitos T CD8 citotóxicos. Para que esto ocurra, algunos de los péptidos presentados por moléculas MHC clase I en la superficie de las células infectadas deben ser de origen viral, una condición que se cumple fácilmente en el caso de virus de multiplicación rápida como los de la gripe. En consecuencia, las infecciones de gripe son eliminadas de manera eficiente por el sistema inmunitario mediante una combinación de linfocitos T citotóxicos y anticuerpos, donde estos últimos neutralizan partículas virales extracelulares. En contraste, algunos otros virus son difíciles de depurar porque adoptan un estado de quiescencia dentro de las células humanas, en el cual ni se multiplican ni generan suficientes péptidos virales para indicar su presencia a los linfocitos T citotóxicos. El desarrollo de este estado latente o **latencia**, que no causa enfermedad, es la estrategia preferida de los herpesvirus (virus del herpes). Cuando la respuesta inmunitaria inicial ha cedido, el virus se reactiva, causando un episodio de enfermedad.

El virus del herpes simple, causal de los fuegos labiales, infecta primero las células epiteliales y después se extiende a las neuronas sensoriales que sirven al área de infección. La respuesta inmunitaria elimina a los virus del epitelio, pero éstos persisten en un estado latente en las neuronas sensoriales. Varios tipos de estrés pueden reactivar el virus, incluyendo la luz solar, las infecciones bacterianas o los cambios hormonales. Después de la reactivación, el virus viaja por los axones de las neuronas sensoriales y reinfecta el tejido epitelial (figura 13-5). La replicación viral en las células epiteliales y la producción de péptidos virales vuelve a estimular a los linfocitos T CD8, que exterminan a las células infectadas, creando un nuevo fuego. Este ciclo puede repetirse muchas veces a lo largo de la vida. Las neuronas son un sitio favorecido para que los virus latentes ronden debido a que expresan muy pocas moléculas MHC clase I, lo que reduce aún más el potencial de presentación de los péptidos virales a los linfocitos T CD8.

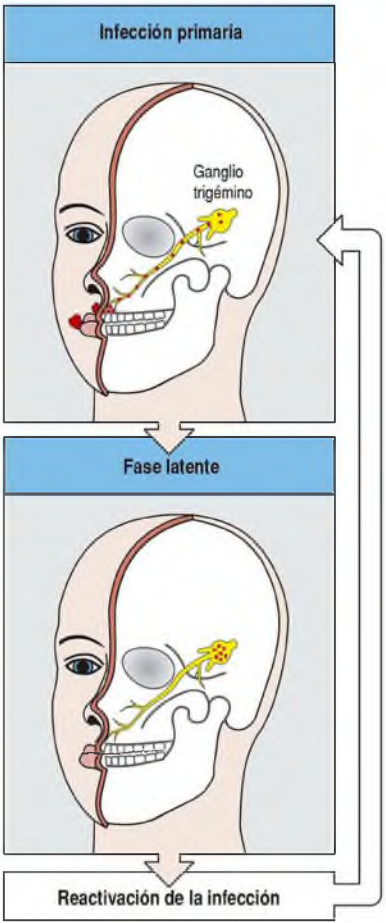

Infección primaria
Ganglio trigémino
Fase latente
Reactivación de la infección

Figura 13-5 Persistencia y reactivación de la infección por el virus del herpes simple. La infección inicial alrededor de los labios es eliminada por la respuesta inmunitaria, y el daño tisular resultante se manifiesta como herpes labial o queilitis herpética (recuadro superior). El virus (pequeños puntos rojos) ha ingresado mientras tanto en neuronas sensitivas, por ejemplo las del ganglio trigémino, cuyos axones inervan los labios; ahí persiste en estado latente (recuadro inferior). Diversos tipos de estrés pueden hacer que el virus salga de las neuronas y reinfecte al epitelio, reactivando la respuesta inmunitaria y causando herpes labial. Las personas infectadas por virus del herpes simple presentan herpes labial periódicamente como resultado de este proceso. Durante su fase activa el virus puede transmitirse de una persona a otra.

El virus de la varicela-zóster (o virus del herpes zóster) permanece latente en uno o unos pocos ganglios, principalmente de la raíz dorsal, después de que cesa la infección aguda del epitelio. Estrés o inmunosupresión pueden reactivar el virus, el cual avanza por el nervio e infecta la piel. La reinfección hace que reaparezca el clásico exantema vesicular de la varicela, que cubre el área de piel que comunica con los ganglios infectados. La enfermedad causada por reactivación de la varicela zóster es el zóster propiamente dicho. En contraste con lo que ocurre en el caso del virus del herpes simple, la reactivación del virus de varicela-zóster suele ocurrir una sola vez en la vida.

Un tercer herpesvirus que causa infección persistente es el virus de Epstein-Barr (VEB), al cual se exponen la mayoría de los seres humanos. La primera exposición en la niñez produce una enfermedad leve parecida a un resfriado, mientras que las personas que se encuentran con el VEB por primera vez en la adolescencia o la edad adulta desarrollan mononucleosis infecciosa (también llamada fiebre glandular), una infección aguda de los linfocitos B. El VEB infecta a los linfocitos B uniéndose al componente CR2 del complejo correceptor de dichas células (véase la figura 9-3, p. 235). La mayoría de los linfocitos B infectados proliferan y producen virus, lo cual a su vez lleva a la estimulación y proliferación de linfocitos T específicos de VEB. El resultado es una cantidad inusualmente grande de leucocitos mononucleares (linfocitos, en su mayoría T), que da su nombre a la enfermedad. Luego de algún tiempo, la infección aguda es controlada por linfocitos T citotóxicos CD8, que destruyen los linfocitos B infectados por virus. Sin embargo, el virus persiste en el cuerpo, porque una minoría de los linfocitos T adquieren infección latente. Esto implica la desactivación de la síntesis de la mayoría de las proteínas virales excepto EBNA-1, que mantiene el genoma viral en estas células. Las células con infección latente no presentan un blanco para el ataque de linfocitos T

citotóxicos CD8 porque el proteasoma es incapaz de degradar EBNA-1 en péptidos que puedan ser fijados y presentados por moléculas MHC clase I.

Después de que el paciente se recupera de la exposición inicial al VEB es raro que el virus se reactive para causar enfermedad. Es probable que los linfocitos T CD8 controlen con rapidez los episodios de reactivación viral. Sin embargo, en sujetos inmunosuprimidos, la reactivación del virus puede causar una infección diseminada por VEB, y los linfocitos B infectados también pueden sufrir transformación maligna, que causa enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B.

13-5 Algunos patógenos sabotean o subvierten los mecanismos de defensa inmunitaria

Los patógenos también aprovechan las células del sistema inmunitario dirigidas contra ellos. *Mycobacterium tuberculosis* manipula la vía de los macrófagos en su propio beneficio. Tras ser fagocitado, *M. tuberculosis* impide la fusión del fagosoma con el lisosoma, con lo cual se protege de las acciones bactericidas del contenido lisosómico. Entonces sobrevive y prospera dentro del sistema vesicular de la célula. En cambio, *Listeria monocytogenes* escapa del fagosoma al citosol del macrófago, donde crece y se multiplica. Sin embargo, la ruta intracitosólica de subsistencia induce respuestas de linfocitos T CD8 citotóxicos contra *L. monocytogenes*, lo cual con el tiempo termina la infección.

El parásito *Toxoplasma gondii*, causal de la toxoplasmosis, crea su propio ambiente especializado dentro de las células que infecta. Se rodea de una vesícula membranosa que no se fusiona con otras vesículas o membranas celulares. Tal aislamiento impide la unión de péptidos derivados de *T. gondii* a moléculas MHC y la estimulación de una respuesta de linfocito T al parásito. La espiroqueta *Treponema pallidum*, que causa la sífilis, evade el anticuerpo específico cubriéndose de proteínas humanas. Esta misma estrategia sigue el esquistosoma, *Schistosoma mansoni*, un helminto parasitario.

De los cuatro grupos de patógenos (figura 1-4, pp 5-6), los virus han adquirido por evolución la mayor variedad de mecanismos para subvertir las defensas inmunitarias o escapar a ellas. Esto se debe a que su multiplicación y su ciclo de vida dependen por completo de los procesos metabólicos y biosintéticos de las células humanas. Las estrategias de autodefensa virales incluyen la captura de genes celulares que codifican citocinas o receptores de citocina, que cuando son expresados por el virus pueden desviar la respuesta inmunitaria; asimismo, la síntesis de proteínas que inhiben la fijación de complemento; y la síntesis de proteínas que inhiben el procesamiento de antígeno y su presentación por moléculas MHC clase I. En la figura 13-6 se presentan ejemplos de mecanismos de defensa utilizados por los herpesvirus y poxvirus.

	Mecanismo específico	Resultado	Ejemplos virales
Estrategia viral	Codificación viral de receptor de Fc	Bloquea funciones efectoras de anticuerpos unidos a células infectadas	Herpes simple Citomegalovirus
	Codificación viral de receptor de complemento	Bloquea vías efectoras mediadas por complemento	Herpes simple
Inhibición de la inmunidad humoral	Codificación viral de proteína de control del complemento	Inhibe la activación por complemento de la célula infectada	Viruela vacunal
Inhibición de la respuesta inflamatoria	Codificación viral de homólogo de receptor de quimiocina	Sensibiliza células infectadas a los efectos de algunas quimiocinas; se desconoce la ventaja para el virus	Citomegalovirus
	Codificación viral de receptor de citocina soluble, por ejemplo homólogo de receptor de IL-1, homólogo de receptor de TNF, homólogo de receptor de IFN-γ	Bloquea los efectos de citocinas al inhibir su interacción con receptores del hospedador	Viruela vacunal
	Inhibición viral de la expresión de moléculas de adhesión, por ejemplo, LFA-3, ICAM-1	Bloquea la adhesión de linfocitos a células infectadas	Virus de Epstein-Barr
	Protección contra la activación de NFκB por secuencias cortas que imitan TLR	Bloquea respuestas inflamatorias inducidas por IL-1 o patógenos bacterianos	Viruela vacunal
Bloqueo del procesamiento y la presentación de antígeno	Inhibición de la regulación a la alza de MHC clase I por IFN-γ	Altera el reconocimiento de células presentadoras de antígeno por linfocitos T CD4	Herpes simple Citomegalovirus
Inmunosupresión del hospedador	Inhibición del transporte de péptidos por TAP	Bloquea la asociación de péptido a MHC clase I	Herpes simple
	Codificación viral de homólogo de citocina de IL-10	Inhibe linfocitos Th1 Reduce la producción de IFN-γ	Virus de Epstein-Barr

Figura 13-6 Mecanismos por los cuales los herpesvirus y poxvirus subvierten la respuesta inmunitaria. Virus del herpes simple, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr son herpesvirus; la viruela vacunal es un poxvirus.

Los principales protagonistas de la respuesta inmunitaria a las infecciones virales son células NK y linfocitos T CD8, linfocitos citolíticos que dependen de moléculas MHC clase I. Por ello muchos virus han desarrollado mecanismos subversivos para interferir la síntesis y expresión de MHC clase I. El herpesvirus **citomegalovirus (CMV)** es particularmente rico en tales mecanismos: tiene 10 proteínas que interfieren de diversas maneras con la capacidad de las moléculas MHC

clase I de estimular las respuestas de células NK y linfocitos T CD8 contra células infectadas por CMV (figura 13-7). Un grupo de estos saboteadores afecta las moléculas MHC clase I de varias formas: causando su degradación, interfiriendo con el proteasoma, al interferir con TAP o tapasina, o reteniendo aquellas moléculas en el retículo endoplásmico; todos estos mecanismos impiden la presentación de antígenos virales a linfocitos T CD8. Aquellos mecanismos deben favorecer una respuesta de las células NK contra las células infectadas, que ahora carecen de moléculas MHC clase I propias (capítulo 12). Sin embargo, un segundo grupo de saboteadores interfiere con los receptores de la célula NK CD94:NKGA2 y LILRB1 que detectan la ausencia de moléculas MHC clase I propias, y con el receptor activador NKG2D, que reconoce los ligandos MIC y ULBP (véase la figura 12-2).

Proteína del CMV	Efecto subversivo en la respuesta inmunitaria
US2	Transporta HLA clase I hacia el citoplasma para la degradación por un proteasoma
US3	Retiene HLA clase I en el retículo endoplásmico, bloqueando el funcionamiento de la tapasina
US6	Inhibe la actividad y el funcionamiento de la TAP ATPasa
US10	Se une a HLA clase I y retarda su desplazamiento desde el retículo endoplásmico hacia la superficie celular
US11	Dirige cadenas pesadas de MHC clase I recién sintetizadas para su degradación en el citoplasma
UL16	Inhibe el reconocimiento de células infectadas por células NK al unirse a los ligandos de ULBP para NKG2D
UL18	Homólogo de la cadena pesada de MHC clase I que se une al receptor de LILRB1 de la célula NK
UL40	El péptido frontal de UL40 se une a HLA-E y subvierte la capacidad de CD94:NKG2A de vigilar la expresión de HLA-A, HLA-B y HLA-C
UL83	Bloquea el acceso al proteasoma y la generación de péptidos para su unión a MHC clase I
UL142	Regula a la baja la expresión de los ligandos de MIC-A y MIC-B para NKG2D

Figura 13-7 El citomegalovirus humano interfiere en la expresión de moléculas MHC clase I de muchas maneras distintas.

El citomegalovirus humano es un patógeno extremadamente bien adaptado que infecta a más de la mitad de la población de EUA. La mayoría de estos 158 millones de personas no saben de su infección, porque el virus

produce pocos síntomas en la infección inicial y en lo sucesivo existe en estado latente, en el cual es controlado sin molestias por las actividades combinadas de células NK y linfocitos T CD8. En la persona infectada por CMV por lo demás sana existe un equilibrio fino en el cual el virus sobrevive y se multiplica a un bajo costo para el hospedador. En contraste, el CMV causa enfermedad potencialmente letal en individuos con baja competencia inmunitaria: niños pequeños, ancianos, receptores de trasplante que reciben fármacos inmunosupresores y personas infectadas por el VIH. El CMV causa la infección más común que afecta a pacientes que han recibido trasplante de médula ósea o de células madre hematopoyéticas, y resulta letal si no se trata con antivirales. El CMV infecta una amplia gama de tipos celulares humanos y se propaga en líquidos corporales por contacto físico (véase también la sección 12-8).

13-6 Los superantígenos bacterianos estimulan una respuesta masiva pero ineficaz de linfocitos T CD4

Algunas especies de bacterias grampositivas, sobre todo *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, secretan potentes toxinas, que a concentraciones minúsculas inducen una alteración violenta del sistema inmunitario de la persona infectada. Debido a que estas toxinas proteínicas bacterianas activan tantas clonas diferentes de linfocitos T, se les conoce como **superantígenos**. El desorden es causado por la activación inespecífica de numerosas clonas de linfocitos T CD4, que abarcan 2 a 20% de los linfocitos T CD4 del cuerpo y la producción excesiva de IL-2, interferón (IFN)-γ, y TNF-α. Entre ellos, los estafilococos y estreptococos constituyen más de 30 superantígenos diferentes. Lo que tienen en común son los sitios de unión que permiten al superantígeno realizar un enlace cruzado con una molécula MHC clase II en una célula presentadora de antígeno con el receptor de linfocito **T** en un linfocito T CD4.

El superantígeno soluble primero forma una interacción estable con una molécula MHC clase II en la célula presentadora de antígeno. De forma subsecuente, cuando un linfocito T CD4 circulante investiga a la célula presentadora de antígeno para buscar su antígeno específico, un segundo sitio en el superantígeno se une al dominio variable de la cadena Vβ del receptor de linfocito T. Entonces, en un tercer sitio, el superantígeno se une al receptor del coestimulador CD28 del linfocito T y lo hace de modo tal que no interfiere con la interacción de CD28 con su ligando B7 (figura 13-8). Mediante este mecanismo, los superantígenos pueden sustituirse por el péptido antigénico específico y ensamblar un receptor complejo del receptor de linfocito T, correceptor y receptor coestimulador que activará completamente a los linfocitos T CD4 (véase la Sección 8-5). Los diversos superantígenos activan diferentes subseries de linfocitos T CD4 debido a que tienen especificidades de unión para cadenas V_β humanas. Así, una **toxina de síndrome de choque tóxico 1 (TSST-1)** de *S. aureus* se une a las cadenas β que contienen un segmento de gen $V_\beta 2$ y puede activar a todos los linfocitos T CD4 que presenten receptores de linfocitos T con este tipo de cadena β. En contraste, la **enterotoxina B de *S. aureus* (SEB)** activa a todos los linfocitos T CD4 que expresan cadenas $V_\beta 1.1$, 3.2, 6.4, y 15.1.

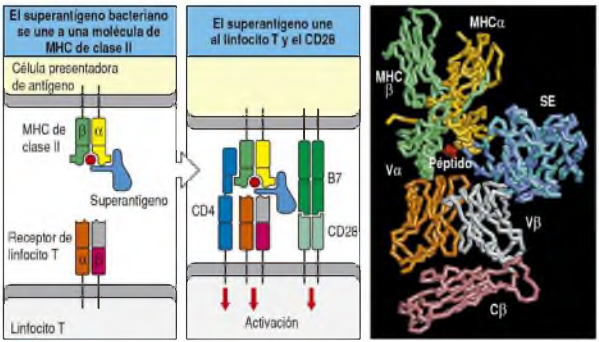


Figura 13-8 **Los superantígenos bacterianos activan a los linfocitos T CD4 al formar enlaces cruzados con moléculas MHC clase II y receptores de linfocitos T α:β y moléculas coestimuladoras CD28 en ausencia de péptidos antigénicos.** El superantígeno primero se une a MHC clase II (recuadro izquierdo) y después se acopla con la cadena Vβ y CD28 (recuadro central). Las señales del receptor de linfocito T, correceptor CD4 y CD28 se combinan para activar al linfocito T. En el modelo molecular (recuadro derecho), la enterotoxina estafilocócica (SE, azul) interactúa con la molécula MHC clase II (cadenas amarilla y verde) y un receptor de linfocito T α:β (cadenas naranja, gris y rosa). Un péptido unido por la molécula MHC clase II (rojo) no se reconoce por el receptor de linfocito T. Modelo molecular cortesía de H.M. Li, B.A. Fields, y R.A. Mariuzza.

El consumir un alimento contaminado con *S. aureus* es una causa frecuente de intoxicación por alimentos. Varias horas después de ingerir la comida, la persona experimenta diversas molestias, mientras sufre episodios violentos de vómito y diarrea a medida que el sistema inmunitario de la mucosa responde a la activación de los linfocitos T CD4 por los superantígenos bacterianos. Esta respuesta tiene el efecto de eliminar las bacterias y sus toxinas de las vías gastrointestinales, lo que beneficia al hospedador y hace cuestionarse por qué las bacterias tienen superantígenos repetidamente evolucionados que se dirigen a los linfocitos T CD4, linfocitos que no participan en la respuesta inmediata a la infección. Una posibilidad es que una respuesta inmunitaria adaptativa masiva, y no fisiológica, al inicio de la infección confunda a la respuesta inmunitaria innata. En este escenario, las citocinas expulsadas por los linfocitos T CD4 interfieren con la capacidad de los neutrófilos y macrófagos para fagocitar las bacterias que han cruzado la mucosa y están a punto de establecer la infección en los tejidos.

13-7 Subversión de la acción IgA por las proteínas bacterianas de unión a IgA

Staphylococcus aureus es un patógeno que posee numerosos factores de virulencia que interfieren con las defensas humanas y promueven la colonización bacteriana en tejidos invadidos. Además de los superantígenos, *S. aureus* secreta una familia de **proteínas estafilocócicas similares a un superantígeno (SSLP)** estructuralmente relacionadas que subvierten y comprometen la inmunidad humana en diversas formas. El objetivo de la proteína estafilocócica es simular a superantígeno 7 (**SSLP7**) y evitar que la IgA monomérica lleve las bacterias a los fagocitos. En ausencia de SSLP7, IgA se une a una bacteria con sus enlaces Fab y a FcαRI en los neutrófilos y macrófagos con su región Fc. Esto activa al fagocito para rodear y destruir a la bacteria unida al receptor Fc. SSLP7 tiene sitios de unión para la región Fc de IgA y para la proteína de complemento C5. Estas interacciones crean un gran complejo que evita la eliminación de la bacteria mediada por activación de complemento (figura 13-9). Al paso del tiempo y con la evolución ha ocurrido una carrera armamentista entre los patógenos bacterianos y sus hospedadores mamíferos. El hospedador selecciona nuevas variantes de IgA que no se unen a la SSLP de la bacteria, lo que a su vez lleva a la selección de una nueva SSLP que se une a la versión más reciente de IgA.

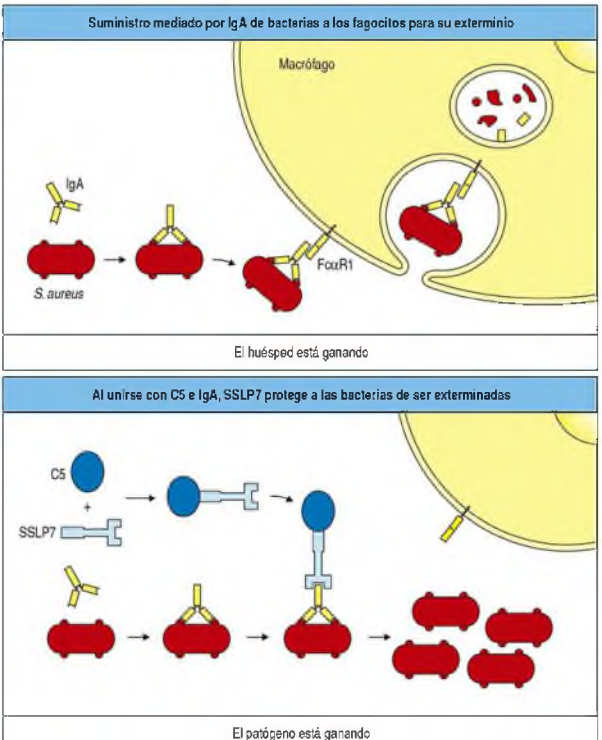


Figura 13-9 Evasión de una defensa mediada por IgA por parte de la proteína estafilocócica similar a superantígeno 7. El recuadro superior muestra cómo la combinación de IgA específica e FcαRI en los fagocitos causa la eliminación de las bacterias que cruzan la barrera mucosa e infectan el tejido subyacente. El recuadro inferior muestra cómo este mecanismo para eliminar las bacterias se ve afectado por la proteína SSLP7 de *S. aureus*. Al unirse tanto a C5 y Fc de IgA, SSLP7 evita que IgA se una a FcαRI o se active la eliminación de las bacterias mediada por activación de complemento (no se muestra).

Resumen

Desde la perspectiva del ser humano, el sistema inmunitario ideal sería uno que terminara la infección antes de que el patógeno dañara tejidos o consumiera recursos del cuerpo. En contraste, una situación ideal para el patógeno es aquella en la cual el sistema inmunitario no interfiera con su crecimiento y multiplicación, mientras que otras partes del cuerpo del huésped le proporcionan alimento y refugio. Para favorecer su causa, los patógenos han adquirido por evolución métodos para reducir la eficacia de la respuesta inmunitaria humana. La variación antigénica en el patógeno impide la maduración de la respuesta adaptativa y el desarrollo de la memoria inmunitaria útil. La latencia, un mecanismo para evitar la inmunorrespuesta, permite a los virus mantener un bajo perfil dentro de las células hasta que la inmunidad se haya desvanecido. Las estrategias más activas corresponden a los patógenos que interfieren en elementos clave de la respuesta inmunitaria, ya sea para inhibir el funcionamiento inmunitario normal o para convocar la respuesta en provecho del patógeno.

Enfermedades de inmunodeficiencia hereditarias

Los defectos hereditarios en genes que codifican componentes del sistema inmunitario causan **enfermedades de inmunodeficiencia primaria**, que se manifiestan con una mayor susceptibilidad a infección o autoinmunidad. Las enfermedades de inmunodeficiencia primaria se distinguen de las **enfermedades de inmunodeficiencia secundaria**, las cuales no se deben a defectos génicos sino a factores ambientales, como los fármacos inmunosupresores, que afectan al sistema inmunitario. Antes del advenimiento de la antibioticoterapia en la década de 1940, la mayoría de los individuos con defectos hereditarios de la inmunidad fallecían por infección durante la lactancia o la infancia. Debido a que muchos lactantes normales también sucumbían a la infección a esa temprana edad, la muerte por inmunodeficiencia no llamó la atención sino hasta la década de 1950, cuando se describió la primera de tales enfermedades. Desde entonces se han identificado numerosas enfermedades de inmunodeficiencia hereditaria y se les ha correlacionado con susceptibilidad a clases específicas de patógenos. Cada enfermedad se debe a un defecto en una proteína o glucoproteína específicas, y los síntomas precisos dependen de la función de ese componente en la inmunorrespuesta.

13-8 Determinadas enfermedades de inmunodeficiencia primaria poco comunes revelan el funcionamiento del sistema inmunitario humano

Para disecar el sistema inmunitario del ratón de laboratorio, los inmunólogos desactivan o "apagan" genes seleccionados y examinan los síndromes de inmunodeficiencia que crean. Desactivaciones de genes humanos equivalentes han revelado los más de 200 síndromes de inmunodeficiencia primaria que se han descrito a la fecha. Cerca de 50 de estos se describieron en los 5 años anteriores, dado que la velocidad de descubrimiento ha aumentado con la aplicación de la secuencia genómica completa. El tratamiento y estudio de estos pacientes ha hecho invaluables contribuciones al conocimiento del sistema inmunitario humano. No es coincidencia el hecho de que en casi todos los capítulos previos de este capítulo se han usado uno o más síndromes de inmunodeficiencia primaria para ilustrar las funciones de proteínas específicas y los efectos de su ausencia (figura 13-10). Para algunos genes, su deleción de los genomas humanos y murinos conducen a inmunodeficiencias similares, en tanto que otros genes distintos a los genotipos *knockout* son impredecieblemente distintos. La mayoría de los trastornos humanos son muy raros, y son causados por genes mutantes que no conllevan ningún beneficio selectivo para las personas que los portan. Suelen ocurrir en pequeñas poblaciones que están geográfica o culturalmente aisladas y en las cuales existen tradiciones de matrimonio dentro del grupo. Avances recientes en genética y genómica han permitido identificar de manera precisa y mucho más fácil los genes responsables de los síndromes de inmunodeficiencia; ahora la tarea más desafiante es que los médicos en el campo reconozcan una forma novedosa de síndrome de inmunodeficiencia cuando la atiendan. La colaboración internacional ayuda a identificar y tratar a estos pacientes.

Inmunodeficiencias hereditarias que revelan el funcionamiento del sistema inmunológico humano

Nombre de la deficiencia	Genes afectados	Defecto inmunitario	Susceptibilidad	Referencia (sección)
Asplenia	Desconocido	Ausencia del bazo	Bacterias extracelulares encapsuladas	1-13, p. 23
Deficiencia de C3 (véase la figura 13-13 para otras inmunodeficiencias de complemento)	C3	Falta de C3	Infección recurrente por bacterias gramnegativas	2-3, p. 31

Deficiencia de factor I	*CFI* (factor de complemento I)	Ausencia de factor I y agotamiento de C3	Bacterias encapsuladas	2-5, p. 34
Deficiencias de C5, C6, C7, C8 o C9	*C5, C6, C7, C8, C9*	Falta de lisis mediada por complemento	Infecciones debidas a especies de *Neisseria*	2-7, p. 38
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Mutaciones somáticas y de la línea germinal en genes implicados en la biosíntesis de fosfatidilinositol glucano	Falta de proteínas reguladoras de complemento DAF, IRF y CD59	Lisis de enterocitos por complemento	2-7, p. 39
Deficiencia de NEMO (displasia ectodérmica hipohidrótica e inmunodeficiencia ligadas al sexo)	*IKBKG* (NEMO), inhibidor de κB cinasa γ)	Trastorno de la activación de NFκB	Infecciones bacterianas y virales crónicas; defectos del desarrollo	3-3, p. 53
Enfermedad granulomatosa crónica	*NOX1* (Oxidasa de NADPH)	Disfunción de neutrófilos	Infecciones bacterianas y virales crónicas	3-9, p. 61
Deficiencia de MBL	*MLB* (Lectina de unión a manosa)	Falta de lectina de unión a manosa	Meningitis por *Neisseria meningitidis*	3-11, p. 65
Deficiencia de células NK	*GATA2*	Ausencia de células NK	Infecciones por herpesvirus	3-17, p. 72
Deficiencia de hiper-IgM	Desaminasa de citidina inducida por activación (*AICDA*) o ligando CD40 (*CD40LG*) o *CD40 o IKBKG*	Falta de cambio de isotipo o hipermutación somática en linfocitos B	Infecciones bacterianas y micóticas extracelulares	4-15, p. 102 9-10, p. 244
Deficiencia IgG2	Desconocido	Falta de IgG2	Bacterias encapsuladas	4-17, p. 106
SCID (véase la figura 13-16 para las diferentes causas de SCID)	Varios	Ausencia de función de los linfocitos B y linfocitos T	Todos los tipos de infección	5-2, p. 115
Síndrome de Omenn	*RAG1* o *RAG2* o *Artemis*	Alteración de la recombinación V(D)J	Todos los tipos de infección	5-2, p. 116
Deficiencia de MHC clase I (síndrome de linfocitos desnudos tipo I)	*TAP1* o *TAP2*	Baja expresión de MHC clase I	Infecciones virales respiratorias	5-11, p. 127
Deficiencia de receptor de linfocitos pre-B	*IGLL1* (λ5)	Falta de linfocitos B y anticuerpos	Infecciones bacterianas persistentes	6-4, p. 154
Agammaglobulinemia ligada al sexo	Cinasa de Bruton (BTK)	Bloqueo de linfocitos B en la fase de linfocitos pre-B	Infecciones bacterianas recurrentes	6-8, p. 160
Síndrome de DiGeorge completo	Desconocido	Ausencia de timo y linfocitos T	Todos los tipos de infección	7-1, p. 178
APECED (poliendocrinopatía, candidiasis y distrofia ectodérmica autoinmunitarias)	Regulador autoinmunitario (AIRE)	Reducida tolerancia de linfocitos T a autoantígenos	Enfermedades autoinmunitarias	7-12, p. 193
IPEX (inmunorregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, síndrome ligado al sexo)	*FOXP3*	Falta de linfocitos T reguladores y tolerancia periférica	Enfermedades autoinmunitarias	16-2, p. 478

Deficiencia de ZAP-70	*ZAP70*	Los linfocitos T no pueden señalizar a través de sus receptores de antígeno	Todos los tipos de infección	8-6, p. 208
C4A o C4B	*C4A, C4B*	Depuración alterada de complejos inmunitarios	Enfermedad autoinmunitaria e infecciones	9-18, p. 256
Deficiencia selectiva de IgA	Desconocido	Falta de IgA	Sin susceptibilidad importante	10-15, p. 286

Figura 13-10 Los mecanismos de la inmunidad humana se revelan mediante el estudio de síndromes de inmunodeficiencia hereditarios. Esta figura muestra los síndromes de inmunodeficiencia mencionados antes en este libro (con referencias a las secciones pertinentes), sus defectos génicos y los efectos que tienen en el sistema inmunitario.

Mientras que la mayoría de las inmunodeficiencias primarias enumeradas en la figura 13-10 se descubrieron en pacientes con enfermedad grave y son causadas por alelos mutantes extremadamente raros, los defectos en otros genes del sistema inmunitario son más frecuentes y tienen efectos menos impresionantes. Algunos ejemplos de lo anterior son alelos defectuosos MHC clase I o la falta de un isotipo A o B de componente de complemento C4 (véase la sección 9-18), que confiere ya sea mayor susceptibilidad al lupus eritematoso sistémico (enfermedad autoinmunitaria, falta de A) o una vulnerabilidad un tanto aumentada a la infección (falta de B). Un ejemplo extremo es la variación en el contenido de genes de los haplotipos que codifican la familia del gen KIR de los receptores de células NK (véase la Sección 12-7), lo que significa que la mayoría de las personas carecen de al menos un KIR y sus funciones. Por lo general, esos genes del sistema inmunitario que pueden perderse con escaso efecto notable suelen ser miembros de familias multigénicas en las cuales otro miembro de la familia puede, en alguna medida, compensar el gen defectuoso. En algunos casos este tipo de variabilidad representa una solución intermedia, en la cual existen algunos beneficios asociados con la posesión o la ausencia de un gen específico.

13-9 Las enfermedades de inmunodeficiencia hereditarias son causadas por defectos génicos dominantes, recesivos o ligados al cromosoma X

Las enfermedades por inmunodeficiencia primaria son de tres tipos: dominante, recesiva o ligada al cromosoma X (o ligada al sexo). Los síndromes debidos a un alelo **dominante** defectuoso se manifiestan en niños que heredan un alelo funcional normal de un progenitor y el alelo defectuoso del otro. La enfermedad ocurre porque las propiedades anormales del alelo defectuoso interfieren en las funciones realizadas por el alelo normal y dominan sobre ellas. En contraste, una enfermedad causada por un alelo **recesivo** sólo se manifiesta en pacientes que heredan el alelo defectuoso de ambos progenitores. Los individuos que tienen un alelo defectuoso y uno normal son sanos y se denominan **portadores** del rasgo patológico. En las enfermedades recesivas, el alelo defectuoso no interfiere en el funcionamiento del alelo normal. Una diferencia clave entre los rasgos patológicos dominantes y recesivos radica en el destino de los individuos heterocigotos: en el caso de un rasgo patológico dominante adquieren la enfermedad, mientras que en el caso de un rasgo recesivo no la presentan.

Las **enfermedades ligadas al cromosoma X** (o **ligadas al sexo**) son causadas por defectos recesivos en genes del cromosoma X. Dado que los varones tienen un solo cromosoma X y las mujeres tienen dos, la enfermedad ocurre en todos los varones que heredan un cromosoma X con un alelo defectuoso, pero no se manifiesta en sus hermanas aunque hereden el mismo cromosoma X. Las mujeres sólo presentan la enfermedad cuando heredan un cromosoma X defectuoso de cada progenitor. Las enfermedades ligadas al sexo, de las cuales ya se han abordado tres aquí (figura 13-10), son por tanto mucho más frecuentes en niños que en niñas. Para estos rasgos las mujeres sólo actúan como portadoras sanas. Cualquier enfermedad causada por un alelo dominante en un cromosoma X ocurrirá con la misma frecuencia en niños y niñas.

La dominancia se observa más a menudo cuando el gen defectuoso codifica una proteína que funciona en un dímero o un complejo proteínico más grande. En tales casos, la incorporación de una subunidad defectuosa puede reducir o anular la capacidad funcional del complejo. Antes de la década de 1950, cualquier rasgo dominante que causara una

inmunodeficiencia grave probablemente se habría eliminado de la población con la muerte del pequeño en que la mutación ocurrió por primera vez. Así, la mayoría de los síndromes de inmunodeficiencia hereditaria grave que se han identificado se deben a mutaciones recesivas en genes individuales. Las conocidas inmunodeficiencias debidas a mutaciones dominantes tienden a ser menos graves, y son causadas por una merma de la función, más que a su pérdida.

13-10 Las mutaciones recesivas y dominantes en el receptor de interferón γ causan enfermedad de gravedad variable

IFN-γ, la principal citocina que activa macrófagos, es producida por células NK durante la respuesta inmunitaria innata y por linfocitos T CD4 Th1 y linfocitos T citotóxicos CD8 durante la respuesta inmunitaria adaptativa. Cuando el IFN-γ se une a su receptor en la superficie de un macrófago, éste es inducido a cambiar su patrón de expresión génica y mejorar sus capacidades de captar y destruir bacterias (Sección 8-18). El receptor de IFN-γ es un dímero formado por dos polipéptidos, IFNγR1 e IFNγR2, que se asocian ambos a tirosincinasas –Jak1 y Jak2, respectivamente. IFN-γ funcional también es un dímero y la unión de la citocina dimérica a sitios del polipéptido IFNγR1 forma enlaces cruzados entre dos moléculas del receptor para iniciar la cascada de señalización (figura 13-11, primer recuadro).

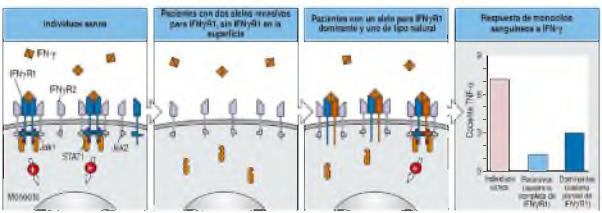


Figura 13-11 Impacto de mutaciones recesivas y dominantes en el receptor de IFN-γ sobre la activación de monocitos. Los receptores para IFN-γ están formados por un dímero de IFNγR1 e IFNγR2. Dos de tales dímeros deben experimentar enlaces cruzados por la unión de IFN-γ a la cadena de IFNγR1 para que se active la señalización (primer recuadro). Los alelos mutantes recesivos de IFNγR1 producen una cadena mutante que no alcanza la superficie. Por tanto, las células de pacientes homocigotos para una mutación recesiva tienen sólo IFNγR2 en la superficie, carecen de la función de IFNγR1 y no pueden responder a IFN-γ (segundo recuadro). Los heterocigotos para tal mutación producen cantidades suficientes de cadenas de tipo natural a fin de ensamblar los receptores necesarios para una respuesta normal a IFN-γ, como en el primer recuadro. Los alelos mutantes dominantes de IFNγR1 producen una cadena mutante que carece de un dominio de señalización. Esta cadena puede ensamblarse en un dímero y unirse a IFN-γ pero no puede señalizar (tercer recuadro). Los heterocigotos para una mutación dominante producen una pequeña cantidad de receptores funcionales formados enteramente por cadenas de tipo natural, pero la mayoría de los receptores no son funcionales. Así, su respuesta a IFN-γ es defectuosa (tercer recuadro). En el cuarto recuadro se comparan los resultados de la estimulación por IFN-γ de

monocitos sanguíneos de pacientes normales, recesivos homocigotos y dominantes heterocigotos.

La respuesta de los macrófagos a IFN-γ es crucial en la defensa contra bacterias intravasculares, como las micobacterias, y se han identificado tanto mutaciones dominantes como recesivas en el receptor de IFN-γ en pacientes con infecciones micobacterianas persistentes (figura 13-11, segundo y tercer recuadros). Ambos tipos de mutación causan el trastorno llamado **deficiencia de receptor de IFN-γ**. Los alelos recesivos contienen mutaciones que impiden cualquier expresión de IFNγR1 en la superficie celular. Los macrófagos y monocitos de los pacientes con dos alelos recesivos portan sólo IFNγR2 en sus superficies y no reaccionan a IFN-γ (figura 13-11, segundo y cuarto recuadros). Para este grupo de pacientes la enfermedad suele ser más grave y aparecer a más corta edad. Los heterocigotos son sanos porque la proteína producida a partir del alelo defectuoso no interfiere con el producto del alelo normal, que se ensambla con IFNγR2 y se desplaza a la superficie celular como receptor funcional de IFN-γ (figura 13-11, primer recuadro).

En los mutantes dominantes el receptor 1 del IFN-γ está truncado, de modo que falta gran parte de la cola citoplasmática, que se une a Jak1 e inicia la señalización. El IFNγR1 truncado se une a la proteína IFNγR2 y es llevado a la superficie como un receptor que se une a IFN-γ pero no puede transducir una señal. En la superficie celular, estos receptores defectuosos compiten por IFN-γ con los receptores normales que incorporan IFNγR1 producido a partir del alelo normal (figura 13-11, tercer recuadro). Esta competencia es sesgada aún más contra los receptores funcionales por el hecho de que la ausencia del dominio citoplásmico de IFNγR1 impide que el receptor mutante sea reciclado por endocitosis. Por tanto, se acumula en la superficie celular, donde excede las concentraciones del receptor normal en una proporción de cinco a uno. Debido a la interferencia de los receptores mutantes, la respuesta de los macrófagos y monocitos de los pacientes al IFN-γ es muy reducida comparada con la de las personas normales, pero es mayor que en sujetos que portan dos alelos recesivos (figura 13-11, cuarto recuadro). A causa de esta diferencia, los mutantes dominantes tienen una inmunodeficiencia menos grave, que tiende a detectarse a mayor edad.

13-11 La deficiencia de anticuerpos causa la eliminación deficiente de las bacterias extracelulares

La principal amenaza para los pacientes que carecen de anticuerpos es la infección por bacterias piógenas (formadoras de pus). Estas bacterias encapsuladas, entre las que se incluyen *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*, no pueden ser reconocidas por los receptores fagocíticos de macrófagos y neutrófilos, de modo que con frecuencia escapan a la eliminación inmediata por la respuesta inmunitaria innata. Tales infecciones normalmente terminan cuando el anticuerpo específico y el complemento opsonizan las bacterias, tras lo cual éstas son captadas y destruidas con facilidad por los fagocitos. En pacientes que carecen de anticuerpos, las infecciones por bacterias piógenas tienden a persistir, a menos que se traten con antibióticos.

La primera enfermedad de inmunodeficiencia que se describió se caracterizó por deficiencia de anticuerpo y herencia ligada al sexo, y se le llamó **agammaglobulinemia ligada al sexo (XLA)**. El defecto en la XLA se encuentra en una proteintirosincinasa, que se denomina tirosincinasa de Bruton (BTK) en honor del descubridor del síndrome. La BTK contribuye a la señalización intracelular desde el receptor del linfocito B y es necesaria para el crecimiento y la diferenciación de los pre-B (figura 6-12, p. 159). Por lo tanto, los varones que heredan un cromosoma X con un alelo mutante en el gen *BTK* son incapaces de producir linfocitos B funcionales. Aunque BTK también se expresa en los monocitos y linfocitos T, estas células no están obviamente comprometidas por su ausencia en pacientes con XLA.

Las mujeres con una copia funcional y una no funcional del gen *BTK* son sanas, pero transfieren la XLA a la mitad de sus hijos varones. En todas las mujeres, un cromosoma X se desactiva al azar en cada célula. Para todas las mujeres, cada cromosoma X está inactivado en 50% de los linfocitos pre-B. En mujeres que no son portadoras XLA, se desarrollan ambos grupos de linfocitos pre-B para desarrollar una población de linfocitos B maduros en que cada cromosoma X está inactivado en 50% de las células. En contraste, para los portadores de XLA, los únicos linfocitos pre-B que pueden desarrollarse son aquellos que expresan el alelo *BTK* funcional e inactivan el alelo mutante. En consecuencia, todos los linfocitos B maduros en los portadores XLA han inactivado el mismo cromosoma X.

Al usar marcadores genéticos que distinguen entre los dos cromosomas X, las mujeres en familias con un antecedente de XLA o de cualquier otro síndrome ligado al sexo pueden identificarse como portadoras o no portadoras de la enfermedad genética (figura 13-12).

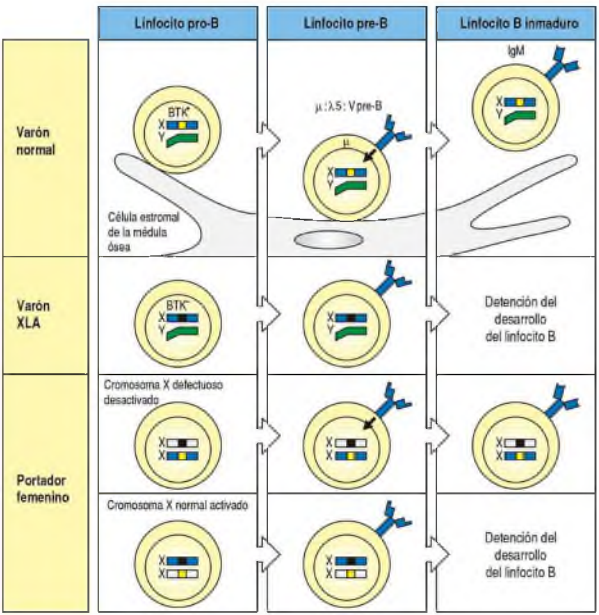


Figura 13-12 En pacientes con agammaglobulinemia ligada al sexo (XLA), los linfocitos B no se desarrollan más allá de la fase de pre-B. En la XLA, la tirosincinasa de Bruton es defectuosa. En pacientes con esta enfermedad, los linfocitos B se detienen en la fase de pre-B porque el receptor del pre-B no puede generar señales intracelulares. La mayoría de los pacientes con XLA son varones, porque este género sólo tiene una copia del cromosoma X. Las mujeres heterocigotas son portadoras del rasgo patológico pero se mantienen sanas. Durante el desarrollo, las células femeninas desactivan al azar uno de sus cromosomas X. En consecuencia, la mitad de los linfocitos B en desarrollo en una mujer portadora se detienen en la fase de prelinfocitos B porque tienen desactivado el cromosoma X que porta la copia funcional del gen *BTK*; la otra mitad se desarrollan

hasta convertirse en linfocitos B funcionales porque tienen desactivado el cromosoma X que porta la copia defectuosa de *BTK* y por tanto utilizan el cromosoma X que tiene la copia sana.

Los pacientes con inmunodeficiencias limitadas a las funciones de los linfocitos B son capaces de resistir con éxito a muchos patógenos, y aquellos a los que son susceptibles pueden tratarse con antibióticos. Aunque las infecciones piógenas pueden curarse de esta manera, las rondas sucesivas de infección y tratamiento en ocasiones causan daño tisular permanente por la liberación excesiva de proteasas, tanto de las bacterias infectantes como de los fagocitos defensores. Tales efectos son especialmente pronunciados en las vías respiratorias, donde los bronquios pierden su elasticidad y se convierten en sitios de inflamación crónica. Este trastorno, llamado **bronquiectasia**, puede desarrollar una neumopatía crónica y finalmente la muerte. Para prevenir tales desenlaces, los pacientes con XLA reciben inyecciones mensuales de **gammaglobulina** intravenosa (véase la página 90). La inmunoglobulina intravenosa contiene anticuerpos contra diversos patógenos comunes y confiere lo que se denomina **inmunidad pasiva** contra esos patógenos.

13-12 El decremento en la producción de anticuerpos también se debe a defectos hereditarios en la ayuda de linfocitos T

La menor producción de anticuerpos también es un síntoma de defectos en genes que codifican el ligando de CD40 asociada a membrana. Como se expuso en el capítulo 9, la interacción del ligando de CD40 en los linfocitos T activados y el CD40 del linfocito B es parte crucial de la ayuda del linfocito T a los linfocitos B. Esto estimula la activación del linfocito B, el desarrollo de centros germinales y el cambio de isotipo. El ligando de CD40 se codifica en el cromosoma X, de modo que la mayoría de los pacientes con una deficiencia hereditaria de ligando de CD40 son varones. En ausencia de dicho ligando, no se produce virtualmente anticuerpo específico contra antígenos dependientes de linfocitos T y no hay centros germinales en los tejidos linfoides secundarios (véase la figura 9-11, p. 240). La sangre de estos pacientes tiene concentraciones extremadamente bajas de IgG, IgA e IgE combinadas con cantidades anormalmente altas de IgM. El reconocimiento de esta última característica hizo que el trastorno se denominara **síndrome de hiper-IgM ligado al sexo**. Los pacientes con esta inmunodeficiencia son susceptibles a la infección por bacterias piógenas. Al igual que para los pacientes XLA (véase la Sección 13-11), la administración regular de inmunoglobulina intravenosa ayuda a prevenir infecciones, y se utilizan antibióticos para tratarlas.

La activación de macrófagos por linfocitos T también depende de la interacción de CD40 en el macrófago con el ligando de CD40 en el linfocito T (véase la sección 8-18). En pacientes con síndrome de hiper-IgM ligado al sexo no ocurre esta interacción, lo que altera la producción por parte del macrófago de factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), una citocina que estimula el desarrollo de neutrófilos en la médula ósea y su liberación a la circulación. En individuos inmunocompetentes, la respuesta inmunitaria a la infección aumenta el número de leucocitos en la sangre, un estado que se conoce como leucocitosis, pero que no ocurre en pacientes que carecen del ligando CD40. Por el contrario, su sangre puede estar profundamente deficiente de neutrófilos, un estado que se conoce como neutropenia y que suele conducir a la formación de llagas y ampollas en la boca y garganta. Al estar siempre infectados con bacterias, la integridad de estos tejidos

mucosos depende de la vigilancia perpetua de su microbiota por parte de los neutrófilos. Las llagas y ampollas que presentan estos pacientes con síndrome de hiper-IgM ligado al sexo pueden curarse mediante la administración intravenosa de GM-CSF.

13-13 Los defectos en el complemento alteran la inmunidad mediada por anticuerpos y causan la acumulación de inmunocomplejos

Todas las funciones efectoras convocadas por los anticuerpos para depurar patógenos y sus antígenos son facilitadas por la activación del complemento. En consecuencia, el espectro de interacciones asociadas con deficiencias del complemento presenta una superposición sustancial con las asociadas a la producción defectuosa de anticuerpos. Los defectos en la activación de C3, y en C3 mismo, se relacionan con susceptibilidad a una amplia gama de infecciones piógenas, lo cual pone de relieve el importante cometido de C3 como una opsonina que promueve la fagocitosis de bacterias por macrófagos y neutrófilos. En contraste, los defectos en C5 a C9, los componentes terminales del complemento que forman el complejo de ataque a membrana, tienen menos efectos, de los cuales la susceptibilidad a *Neisseria* es el mejor ejemplo. La defensa más eficaz contra *Neisseria* es la lisis de bacterias extracelulares, y esto requiere todos los componentes de la vía del complemento. En la figura 13-13 se enumeran los efectos de la deficiencia de componentes del complemento y de proteínas inhibidoras del complemento.

Proteína del complemento	Efectos de la deficiencia
C1, C2, C4	Enfermedad por inmunocomplejos
C3	Susceptibilidad a bacterias encapsuladas
C5–C9	Susceptibilidad a *Neisseria*
Factor D, properdina (factor P)	Susceptibilidad a bacterias encapsuladas y *Neisseria* pero no enfermedad por inmunocomplejos
Factor I	Efectos similares a los de la deficiencia de C3
DAF, CD59	Condiciones tipo autoinmunitario, incluida hemoglobinuria paroxística nocturna
C1INH	Angioedema

Figura 13-13 Enfermedades causadas por deficiencias en las vías de activación del complemento.

Los primeros componentes de la vía clásica son necesarios para la eliminación de inmunocomplejos. Como se expuso en la sección 9-20, la fijación de componentes del complemento a inmunocomplejos solubles permite su transporte, o su ingestión y degradación, por células que portan receptores de complemento. Los inmunocomplejos son transportados principalmente por eritrocitos, que capturan los complejos con el receptor de complemento CR1 el cual se une a C4b o C3b. Las deficiencias en los componentes del complemento C1 a C4 alteran la formación de C4b y C3b y causan la acumulación de inmunocomplejos en sangre, linfa y líquido extracelular y su depósito en los tejidos. Además de dañar directamente los tejidos en que se depositan, los inmunocomplejos activan fagocitos, lo que causa inflamación y ulterior daño tisular. Esta alteración se conoce como **enfermedad de inmunocomplejos.**

Las deficiencias en las proteínas que controlan la activación del complemento también pueden tener efectos importantes. Las personas con deficiencia del factor I carecen de C3. Dado que no tienen factor I, la conversión de C3 en C3b avanza sin control, y las existencias de C3 se agotan con rapidez (sección 2-4). Los pacientes que carecen de properdina (factor P), una proteína plasmática que fomenta la actividad de la vía alterna al estabilizar la C3 convertasa, tiene mayor susceptibilidad a *Neisseria*, porque el menor depósito de C3 impide la formación del complejo de ataque a membrana, la maquinaria utilizada para exterminar las bacterias. En contraste, una deficiencia de factor acelerador de la descomposición (DAF) o CD59 induce un trastorno tipo autoinmunidad. Al carecer de la protección conferida por DAF o CD59, las células de estos pacientes activan la vía alterna del complemento. La lisis de eritrocitos mediada por complemento resultante causa la enfermedad llamada hemoglobinuria paroxística nocturna (Sección 2-7).

El **angioedema** es una enfermedad autosómica dominante causada por deficiencia del regulador del complemento **inhibidor de C1 (C1INH)**. La enfermedad se caracteriza por brotes episódicos de tumefacción subepitelial de la cara, laringe y abdomen. La hinchazón alrededor de la laringe puede causar la muerte por asfixia. El inhibidor de C1 afecta serinproteasas como C1r y C1s al unirse al sitio activo y formar un enlace covalente que desactiva de modo irreversible a la proteasa. En pacientes con deficiencia del inhibidor de C1 la vía clásica está activada en exceso, lo cual lleva a concentraciones sanguíneas anormalmente bajas de C2 y C4 y producción anormalmente alta del fragmento vasoactivo C2b. Además

de contribuir a regular la activación del complemento, C1INH también controla serinproteasas implicadas en la coagulación sanguínea. En pacientes con angioedema las vías de coagulación sanguínea también tienen actividad excesiva, que provoca concentraciones excesivas del péptido vasoactivo bradicinina. Las acciones combinadas de C2a y bradicinina causan la fuga de líquido desde la sangre hacia los tejidos, lo que ocasiona el edema que caracteriza al angioedema.

El inhibidor de C1 es un ejemplo de una gran familia de inhibidores de serinproteasa y cisteinproteasa llamados **serpinas**. Actúan como seudosustratos: cada molécula del inhibidor anula el sitio activo de una molécula de proteasa (figura 13-14). La dominancia genética de angioedema no surge porque el inhibidor C1 sea parte de un complejo de múltiples subunidades, como ocurre en la deficiencia de receptor de IFN-γ (Sección 13-10). Ocurre porque una copia funcional del gen *C1INH* no puede producir suficiente inhibidor para controlar las cascadas del complemento y de la coagulación. El angioedema se trata con infusiones de proteína C1INH recombinante, parte de la cual se purifica de leche de conejas transgénicas para el gen *C1INH* humano.

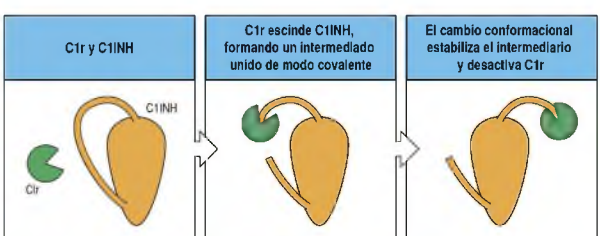


Figura 13-14 C1INH inhibe permanentemente C1r y C1s. Se ilustra la desactivación de C1r. C1s es inhibido de modo similar. C1INH es miembro de la familia de la serpina de inhibidores de proteasa. Actúan como seudosustratos. Cuando son escindidos por la proteasa, forman un enlace covalente permanente con ella, lo que evita que libere el seudosustrato y vuelva a e escindirlo. La deficiencia de C1INH causa el síndrome de angioedema.

13-14 Los defectos en los fagocitos ocasionan una mayor susceptibilidad a la infección bacteriana

La fagocitosis por macrófagos y neutrófilos es el principal mecanismo por el cual el sistema inmunitario aísla y destruye bacterias y otros microorganismos. Así, cualquier defecto que altere la actividad de los fagocitos tiene un profundo efecto sobre la capacidad de eliminar infecciones (figura 13-15). Uno de estos síndromes se debe a la mutación del gen CD18 y se conoce como **deficiencia de adhesión leucocitaria**. CD18 es la subunidad β2 de las integrinas leucocitarias, que incluyen a las moléculas de adhesión CR3, CR4, y LFA-1 que son necesarias para que los neutrófilos y monocitos dejen la sangre e ingresen a los sitios de infección (véase la sección 3-8). En niños con deficiencia de adhesión leucocitaria, estas células son incapaces de entrar a los tejidos infectados donde son necesarias para eliminar a los patógenos infecciosos. Debido a que CR3 y CR4 también funcionan como receptores del complemento, un segundo defecto es que los fagocitos son incapaces de atrapar a las bacterias opsonizadas con complemento (véase la sección 3-9). Los niños con deficiencia de adhesión leucocitaria tienen infecciones recurrentes y persistentes con bacterias piógenas. Éstas responden mal a los antibióticos y no son eliminadas por las respuestas aparentemente normales de linfocitos B y linfocitos T. Los niños con deficiencia de adhesión leucocitaria sufren infecciones sucesivas y suelen fallecer durante los primeros dos años de vida.

Defectos en la función fagocítica			
Síndrome	**Gen/proteína defectuosa**	**Efecto funcional**	**Efecto clínico**
Deficiencia de adhesión leucocitaria	Subunidad CD18 de CR3, CR4 y moléculas de adhesión celular LFA-1	Migración defectuosa de monocitos y neutrófilos hacia tejidos infectados. Captación defectuosa de patógenos opsonizados	Infecciones generalizadas por bacterias encapsuladas
Enfermedad granulomatosa crónica (CGD)	Oxidasa de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH)	Impulso respiratorio defectuoso. Los fagocitos son incapaces de eliminar a los patógenos	Infecciones bacterianas y micóticas crónicas. Granulomas
Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	Deshidrogenasa de glucosa 6-fosfato		Infecciones bacterianas y micóticas crónicas. Ciertos agentes inducen anemia
Deficiencia de mieloperoxidasa	Mieloperoxidasa		Infecciones bacterianas y micóticas crónicas
Síndrome de Chédiak-Higashi	Proteína reguladora de tráfico lisosómico	Fusión defectuosa de endosomas y lisosomas. Fagocitosis defectuosa	Infecciones bacterianas recurrentes y persistentes. Granulomas. Efectos en varios órganos

Figura 13-15 Los defectos en las células fagocíticas causan infecciones bacterianas persistentes.

La capacidad de los fagocitos de destruir bacterias ingeridas también puede verse disminuida por un defecto de un solo gen. En la **enfermedad granulomatosa crónica (CGD)**, la actividad antibacteriana de los fagocitos se ve afectada por su incapacidad para producir el radical superóxido O_2^- (véase la sección 3-9). Las mutaciones que afectan cualquiera de las cuatro proteínas del sistema de NADPH oxidasa pueden producir este fenotipo. Los pacientes con esta enfermedad presentan infecciones bacterianas crónicas, lo que a menudo provoca la formación de granulomas. Las deficiencias en las enzimas glucosa 6-fosfatoa deshidrogenasa y mieloperoxidasa también alteran la destrucción intracelular de bacterias, lo que origina un fenotipo similar pero menos grave. Un fenotipo distinto caracteriza al **síndrome de Chédiak-Higashi**, en el cual los materiales fagocitados no se envían a lisosomas a causa de un defecto en el mecanismo de fusión de vesículas. Esta falta de funcionamiento de los fagocitos tiene efectos en muchos órganos distintos además de causar infecciones bacterianas persistentes y recurrentes. Las mutaciones que causan esta enfermedad ocurren en el gen *CHS1* del cromosoma 1, que codifica la proteína de tráfico lisosómico que es fundamental para la función lisosómica.

13-15 Los defectos en el funcionamiento de los linfocitos T ocasionan inmunodeficiencias combinadas graves

Mientras que los linfocitos B sólo contribuyen a la respuesta de anticuerpos, los linfocitos T participan en todos los aspectos de la inmunidad adaptativa. Esto significa que los defectos hereditarios en los mecanismos de desarrollo y funcionamiento de los linfocitos T tienen un efecto depresor general sobre la capacidad del sistema inmunitario de reaccionar a la infección. Los pacientes con deficiencias de linfocitos T tienden a ser susceptibles a las infecciones persistentes y recurrentes por una gama más amplia de patógenos que los pacientes con deficiencias de linfocitos B. (figura 13-16). Se dice que aquellas personas que no producen respuestas de anticuerpo dependientes de linfocitos T ni inmunorrespuestas celulares tienen **inmunodeficiencia combinada grave (SCID).**

Síndromes de inmunodeficiencia combinada grave y trastornos relacionados

Síndrome	Proteína/gen defectuoso	Efecto funcional	Efecto clínico
Deficiencia de adenosina desaminasa	ADA/adenosina desaminasa	Acumulación de metabolitos tóxicos que causa la muerte de los linfocitos T y linfocitos B	Susceptibilidad extrema a las infecciones de todos los tipos, lo que incluye infecciones oportunistas (SCID), que es letal en la lactancia si no se trata
SCID sensible a la radiación (véase la sección 5-2)	RAG1, RAG2 y otras proteínas involucradas en la recombinación V(D)J	Fracaso en la recombinación V(D)J. Falta de producción de linfocitos T y linfocitos B	
SCID ligado al sexo	IL2RG/cadena γ común	Defectos en la señalización de citocinas que resulta en la falta de desarrollo de los linfocitos T y células NK	
Deficiencia de cinasa Janus 3 (Jak3)	JAK3		
Síndrome de Omenn (véase la sección 5-2)	RAG1, RAG2 (80% de pérdida de la función) y otras proteínas involucradas en la recombinación de V(D)J	Recombinación deficiente V(D)J. Falta de producción de linfocitos T y linfocitos B	SCID, inflamación crónica
Síndrome de DiGeorge completo (véase la sección 7-1)	Relacionado con microdeleciones en la región 22q11.2 en el cromosoma 22	Desarrollo deficiente del timo y producción de linfocitos T	Defectos cardiacos, SCID

Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	Proteína WASP/WAS	La función citoesquelética defectuosa altera la función y la interacción de los linfocitos	Deficiencia de anticuerpos, mayor susceptibilidad a la infección; trombocitopenia con plaquetas pequeñas
Deficiencia de MHC clase II	Activadores transcripcionales que actúan en los elementos comunes a todos los genes HLA clase II	Falta de producción de todas las moléculas HLA clase II, lo que resulta en un desarrollo defectuoso de linfocitos T CD4 en el timo	Mayor susceptibilidad a las infecciones piógenas y oportunistas
Deficiencia MHC clase I	TAP1, TAP2	Alteración en la producción de moléculas HLA clase I, lo que resulta en el fracaso de los linfocitos T CD8 para desarrollarse en el timo	Infecciones respiratorias virales repetidas

Figura 13-16 SCID y otras inmunodeficiencias graves causadas por la ausencia de la función de linfocitos T.

El desarrollo y funcionamiento de los linfocitos T dependen de la acción de muchas proteínas, de modo que el fenotipo SCID puede surgir por defectos en cualquiera de varios genes. La deficiencia de **adenosina desaminasa (ADA)** o **fosforilasa de nucleósido de purina (PNP),** que son enzimas involucradas en la degradación de purina, representa el 15% de los pacientes con SCID. La ausencia de estas enzimas causa una acumulación de metabolitos de nucleótido en todos los tipos de células humanas, pero los efectos son particularmente tóxicos para los linfocitos T en desarrollo y, en mucho menor grado, para los linfocitos B en desarrollo. Los lactantes con estas inmunodeficiencias tienen un timo subdesarrollado que contiene pocos linfocitos. Las deficiencias de ADA y PNP se heredan de forma autosómica (figura 13-17).

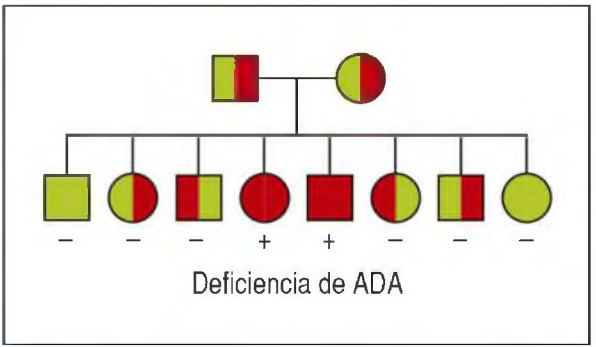


Figura 13-17 La deficiencia de adenosina desaminasa (ADA, por sus siglas en inglés) se hereda en forma autosómica. Ambos progenitores son portadores sanos con una copia funcional del gen para la ADA (en rojo) y una copia defectuosa (en verde). Dos de los ocho niños heredaron copias defectuosas del gen de la ADA de ambos progenitores y tienen deficiencia de ADA (+). Los varones se indican mediante cuadrados y las mujeres con círculos.

Debido al patrón de herencia único del cromosoma X, las enfermedades ligadas al sexo se descubren más fácilmente, y al menos dos formas de SCID son de este tipo. La que aquí se considera se debe a una mutación en el gen ligado al sexo que codifica la **cadena gamma común** (γ_c), un componente de señalización compartido de los receptores de superficie celular para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, e IL-15. (Esta cadena γ de receptores de citocina no es la misma que la cadena γ relacionada con los receptores Fc). Cuando una de estas citocinas se une a su receptor γc, interactúa con la proteína cinasa Jak3 para producir señales intracelulares (véase la figura 8-22, p. 221). En ausencia de una cadena γ funcional, ninguna de las cinco citocinas puede inducir señalización del receptor y de este modo, de forma predecible, se presenta la SCID. Ocurre una inmunodeficiencia muy similar, pero de herencia autosómica, en pacientes que carecen de Jak3. El fenotipo de SCID es tan grave que los lactantes afectados sólo sobreviven si su sistema inmunitario se restituye mediante trasplante de células hematopoyéticas.

Otra deficiencia del funcionamiento de los linfocitos T ligada al sexo es el

síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), que implica el deterioro de plaquetas además de linfocitos. También se manifiesta en la niñez como un antecedente de infecciones recurrentes, pero desde el punto de vista de la inmunidad es menos grave que la SCID. Los pacientes tienen valores normales de linfocitos T y B pero no tienen respuestas apropiadas de anticuerpos y por lo tanto se mantienen bajo un esquema de inmunoglobulina intravenosa. El gen implicado en el cromosoma X codifica una proteína llamada proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS por su nombre en inglés). Esta proteína participa en la reorganización del citoesqueleto necesaria para que los linfocitos T puedan enviar citocinas y señales a linfocitos B, macrófagos y otras células blanco con las cuales interactúan de manera conjunta durante su desarrollo y participación en la respuesta inmunitaria (véase la figura 8-26, p. 224).

La falta de moléculas HLA clase II también causa inmunodeficiencia grave. La deficiencia se denominaba **síndrome de linfocitos desnudos** porque el defecto se descubrió en linfocitos B, la principal población de células sanguíneas periféricas que expresa HLA clase II, aunque ahora se llama con más frecuencia **deficiencia de MHC clase II.** En estos pacientes no se desarrollan linfocitos T CD4 (Sección 7-10), lo cual afecta todos los aspectos de la inmunidad adaptativa. La deficiencia de MHC clase II surge por defectos en reguladores de la transcripción esenciales para la expresión de todos los genes HLA clase II. Un defecto homocigoto en una de cualquiera de cuatro proteínas produce el trastorno. Una proteína es el transactivador clase II (CIITA), y las otras tres son componentes de RFX, un complejo transcripcional que se une a una secuencia conservada en el promotor de genes HLA clase II llamada caja X.

Un defecto en uno de cualquiera de los dos genes que codifican el transportador de péptido TAP (véase la sección 5-11) impide la unión de péptidos a moléculas MHC clase I, lo que ocasiona una escasez inusual de moléculas HLA clase I en las superficies celulares. Esta forma de inmunodeficiencia, llamada **deficiencia de MHC clase I**, es menos grave que la inmunodeficiencia causada por la ausencia de HLA clase II, y su principal efecto es la pérdida selectiva de linfocitos T CD8 (Sección 7-10) y de respuestas de linfocitos T citotóxicos a infecciones intracelulares.

Los defectos en diversas proteínas y enzimas que contribuyen al reordenamiento de los genes para inmunoglobulina y receptor del linfocito T también causan formas de SCID con herencia recesiva o una

inmunodeficiencia afín llamada síndrome de Omenn, dependiendo del defecto específico (Sección 5-2). Entre tales enzimas se incluyen RAG-1 y RAG-2, la nucleasa Artemis, y la proteincinasa dependiente de DNA (DNA-PK).

13-16 Algunas inmunodeficiencias hereditarias causan susceptibilidades a enfermedades específicas

Los pacientes que carecen del receptor IFN-γ sufren infecciones persistentes y en ocasiones mortales por bacterias intracelulares comunes, como la cepa omnipresente de micobacteria no tuberculosa *Mycobacterium avium* (Sección 13-10). La **deficiencia de receptor de IL-12**, en la cual el receptor para la citocina IL-12 es no funcional, produce una susceptibilidad similar a infecciones por bacterias intracelulares. En la respuesta inmunitaria innata ocurre activación mutua de células NK y macrófagos (figura 13-18, recuadro de la izquierda). Esto implica la unión de la IL-12 secretada por macrófagos al receptor de IL-12 de las células NK, y la estimulación de éstas para que secreten IFN-γ. El IFN-γ se une entonces al receptor de IFN-γ de los macrófagos y activa la fagocitosis y la secreción de citocinas proinflamatorias. En ausencia de un receptor de IL-12 funcional, este ciclo de refuerzo mutuo no puede iniciarse.

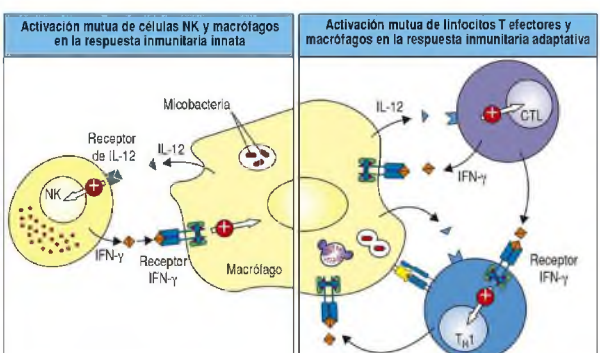


Figura 13-18 Activación mutua de macrófagos y linfocitos efectores en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa a infecciones por bacterias intracelulares. En la respuesta inmunitaria innata (recuadro izquierdo), los macrófagos son activados por IFN-γ que producen las células NK, y a su vez producen la citocina IL-12. Ésta se une a receptores de IL-12 en las células NK, lo cual induce una mayor secreción de IFN-γ y el mantenimiento de la activación de macrófagos. En una respuesta inmunitaria adaptativa (recuadro derecho), la IL-12 que secretan

macrófagos actúa en linfocitos e induce su diferenciación en linfocitos T_H1. Los linfocitos T citotóxicos CD8 (CTL) también reaccionan a la IL-12 producida por el macrófago y también generan más IFN-γ. En pacientes inmunodeficientes que carecen del receptor IL-12 o el receptor IFN-γ, este ciclo de activación mutua no puede proceder y la infección persiste.

En la respuesta inmunitaria adaptativa, la IL-12 secretada por macrófagos se une a los receptores de IL-12 de los linfocitos T, lo que ayuda a inducir la diferenciación de linfocitos T_H1 a partir de linfocitos T CD4 vírgenes específicos de antígeno activados (Sección 8-10). Al interactuar con antígeno en la superficie del macrófago, los linfocitos Th1 secretan IFN-γ, que actúa en el macrófago para reforzar su activación, y por tanto lleva a la destrucción de las bacterias intracelulares (figura 13-18, recuadro de la derecha). La IL-12 también actúa en linfocitos T citotóxicos para inducirlos a producir IFN-γ, el cual ayuda a mantener la activación de los macrófagos (Sección 8-16) además de proporcionar un ambiente favorable para la diferenciación de los linfocitos T_H1. Así, una vez más, en ausencia de un receptor de IL-12 funcional esta activación mutua de macrófagos y linfocitos T efectores no puede iniciar. Al ser incapaces de montar respuestas inmunitarias innatas o adaptativas intensas contra las bacterias intracelulares, las personas que carecen de un receptor de IL-12 sufren infecciones persistentes por cepas de micobacterias que son comunes en el ambiente. Cuando individuos a los que no se había diagnosticado una deficiencia del receptor de IL-12 o del receptor de IFN-γ recibían la vacuna de Calmette-Guérin (con *Mycobacterium bovis* vivo) contra la tuberculosis, la cepa vacunal causaba infección diseminada y enfermedad. Incluso esta cepa normalmente no patógena y débil de micobacterias no podía controlarse sin receptores funcionales IL-12 e IFN-γ.

Como se vio en la sección 13-4, muchas personas sanas mantienen una infección persistente de linfocitos B por VEB, el cual es mantenido bajo control por células NK y linfocitos T específicos de VEB. En los pacientes –en su mayoría varones– con un defecto en el gen *SH2D1A* localizado en el cromosoma X, nunca se alcanza un punto de equilibrio, y las infecciones por VEB en la niñez pueden resultar abrumadoras e incluso avanzar hasta linfoma. Esta inmunodeficiencia se denomina **síndrome linfoproliferativo ligado a X** debido a que implica una proliferación ineficaz de células NK y linfocitos T. Aunque la proteína SH2D1A es un regulador de las señales activadoras de linfocitos, aún no son claras sus funciones precisas y su contribución al control de la infección por el VEB.

Resumen

Los defectos génicos mejor caracterizados que afectan al sistema inmunitario son aquellos que se manifiestan en la infancia temprana y confieren excepcional vulnerabilidad a infecciones comunes. La caracterización de las enfermedades de inmunodeficiencia y los defectos génicos que las causan en el ser humano es casi la única manera en que puede determinarse la importancia relativa de diferentes células y moléculas de las defensas inmunitarias, y en que pueden probarse los modelos actuales sobre el modo en que el sistema inmunitario humano funciona. Las inmunodeficiencias más graves se deben a defectos génicos que causan la ausencia de toda función de linfocitos T y así, de manera directa o indirecta, trastornan también el funcionamiento de los linfocitos B. Tales deficiencias se conocen como inmunodeficiencias combinadas graves (SCID). La ausencia de anticuerpos debida a defectos genéticos en el desarrollo o la actividad de los linfocitos B produce una susceptibilidad especial a bacterias piógenas. Las deficiencias de los primeros componentes de las vías del complemento dan por resultado la incapacidad de opsonizar patógenos. Esto ocasiona mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, al igual que en el caso de defectos en los fagocitos.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

El **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)** fue descrito por primera vez a principios de la década de 1980. Esta enfermedad se caracteriza por una disminución masiva en el número de linfocitos T CD4, que se acompaña de infecciones graves por patógenos que rara vez causan problemas a personas sanas, o de formas agresivas de sarcoma de Kaposi o linfoma de linfocitos B. Todos los pacientes a quienes se les diagnostica SIDA finalmente fallecen por efectos de la enfermedad. En 1983 se aisló por vez primera el virus que ahora se sabe es el causal del SIDA, el **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**. En la actualidad se distinguen dos tipos de VIH: VIH-1 y VIH-2. En la mayoría de los países el VIH-1 es la principal causa de SIDA. El VIH-2 es menos virulento, y causa una progresión más lenta hacia el SIDA. Es endémico en África occidental y se ha propagado ampliamente por Asia.

El SIDA es una enfermedad relativamente nueva para la profesión médica y también para la especie humana. Los primeros indicios del VIH provienen de muestras de pacientes africanos obtenidas a finales de la década de 1950. Se piensa que los virus infectaron seres humanos por primera vez en África al saltar de otras especies de primates: el VIH-1 del chimpancé, y el VIH-2 del mangabey ceniciento. En ninguna de estas especies, y en otras 39 especies de monos africanos, el virus relacionado con el VIH endógeno causa enfermedad.

Como suele ocurrir cuando una población es atacada por un nuevo microorganismo infeccioso con el cual no tenía experiencia, los efectos del VIH en la población humana han sido inmensos, y el SIDA es en la actualidad una enfermedad de proporciones pandémicas (figura 13-19). La Organización Mundial de la Salud estima que en este momento están infectadas por VIH unos 33 millones de personas (figura 13-20). Aunque sigue habiendo avances en la comprensión de la naturaleza de la enfermedad y sus orígenes, el número de personas infectadas por el VIH sigue aumentando –2.3 millones de nuevas infecciones en 2012–, y decenas de millones de personas morirán de SIDA en los próximos años.

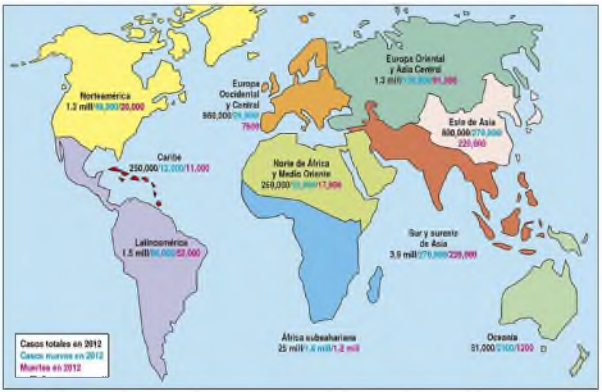


Figura 13-19 La infección por VIH está extendida por todos los continentes habitados. En 2012 hubo 35.3 millones de adultos y niños que viven con VIH/SIDA (números negros) a nivel mundial, lo que incluye alrededor de 2.3 millones de nuevos casos de infección por VIH (números azules). Cerca de 1.6 millones de personas murieron por SIDA en ese año (números rojos). Datos del *Reporte Global: Reporte UNAIDS sobre la epidemia global de SIDA de 2013* (UNAIDS; 2013).

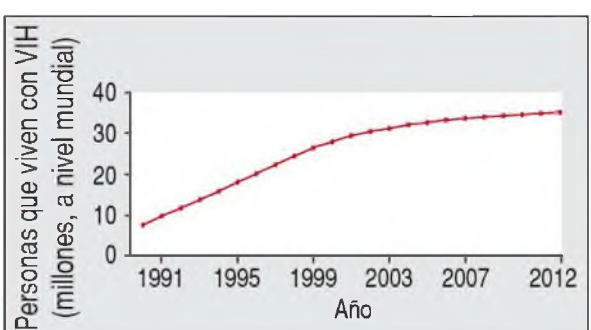
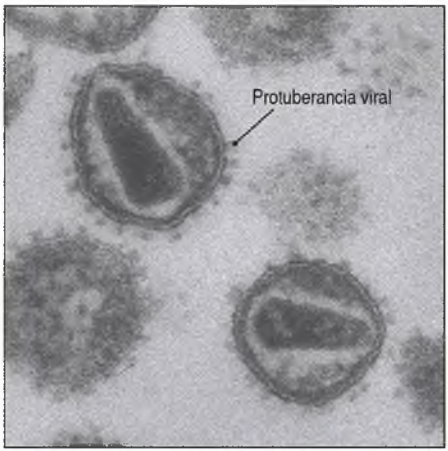


Figura 13-20 Aún va en aumento el número de personas que viven con infección por VIH en todo el mundo, pero al parecer alcanzará un máximo y se estabilizará.

13-17 El VIH es un retrovirus que causa enfermedad crónica lentamente progresiva

El VIH es un virus de RNA con un centro de nucleoproteína de RNA (la nucleocápside) rodeado por una envoltura lipídica derivada de la membrana celular del hospedador, y que contiene proteínas de envoltura codificadas por el virus (figura 13-21). El VIH es un ejemplo de **retrovirus**, así llamados porque utilizan un genoma de RNA para dirigir la síntesis de un intermediario de DNA, que es la situación inversa o "retrógrada" respecto a la síntesis que se sigue en la mayoría de las entidades biológicas. Cuando el VIH infecta una célula, primero la transcriptasa inversa copia el genoma de RNA en un DNA complementario (cDNA). La integrasa viral forma entonces el cDNA en el genoma de la célula hospedadora para constituir un **provirus**, un proceso que es facilitado por secuencias de DNA repetitivas llamadas repeticiones terminales largas (LTR) las cuales flanquean todos los genomas retrovirales. Los provirus utilizan la maquinaria transcripcional y traduccional de la célula hospedadora para producir proteínas virales y genomas de RNA, los cuales se ensamblan en nuevos viriones infecciosos. Los genes y proteínas del VIH se ilustran en la figura 13-22. El VIH pertenece a un grupo de retrovirus que causan enfermedades de progresión lenta. Se denominan en conjunto **lentivirus**, del latín *lentus* para referirse a los virus lentos. En el transcurso de la infección de una persona, el VIH convoca 273 proteínas humanas para que sirvan a sus propios fines. Muchas de estas proteínas se usan para evitar que el sistema inmunitario ponga fin a la infección por VIH.


Protuberancia viral

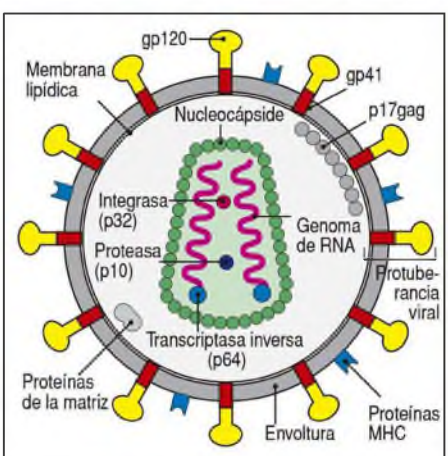
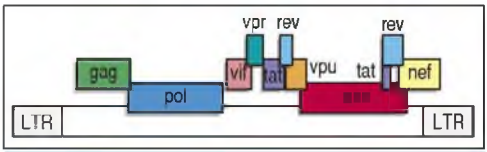

gp120
Membrana lipídica
gp41
Nucleocápside
p17gag
Integrasa (p32)
Genoma de RNA
Proteasa (p10)
Protuberancia viral
Transcriptasa inversa (p64)
Proteínas de la matriz
Envoltura
Proteínas MHC

Figura 13-21 Viriones del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El recuadro superior es una microfotografía en la que se observan tres viriones. El recuadro inferior es un diagrama de un virión individual. gp120 y gp41 son glucoproteínas de la envoltura codificadas por el virus con masa molecular de 120 y 41 kDa, respectivamente. Microfotografía cortesía de Hans Gelderblom.



Gen	Proteína
gag	Proteínas centrales y proteínas de la matriz
pol	Enzimas: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa
env	Envoltura de la protuberancia viral: glucoproteínas gp120 y gp41; receptor CD4
tat	Regulador de la transcripción
rev	Controla la exportación de transcritos del núcleo
vif	Influye en la infectividad de partículas
vpr	Detiene el ciclo celular. Transporte de DNA al núcleo. Aumenta la producción de viriones
vpu	Promueve la degradación de CD4 y fomenta la liberación de virus desde la célula
nef	Facilita la replicación viral. Regula a la baja CD4 y MHC clase I y clase II

Figura 13-22 Genes y proteínas del VIH-1. El VIH-1 tiene un genoma de RNA que consta de nueve genes flanqueados por repeticiones terminales largas (LTR). Se tabulan los productos de los nueve genes y sus funciones conocidas. Varios de los genes vírales se superponen y se leen en distintos marcos de lectura. Otros codifican grandes poliproteínas que después de la traducción se escinden para producir diversas proteínas con diferentes actividades. Los genes gag, pol y env son comunes a todos los retrovirus, y sus productos proteínicos están presentes en el virión.

Alrededor del 8% del genoma humano está compuesto por secuencias similares a retrovirus. Estas secuencias se conocen como retrovirus endógenos debido a que se han integrado de forma permanente en el genoma humano y porque los transcritos de retrovirus endógenos se encuentran en todos los tejidos humanos. En contraste, el VIH es un retrovirus exógeno. Al igual que los herpesvirus (véase la sección 13-4), los retrovirus tienen un largo historial de explorar a los humanos y a otras especies de primates, y durante ese tiempo han desarrollado numerosos e ingeniosos mecanismos para evadir a los sistemas inmunitarios humanos. Por tanto es posible que los retrovirus endógenos, que ahora son parte de lo propio, en realidad contribuyan a las dificultades para suspender la infección por el retrovirus VIH exógeno y patógeno.

En casi todas las personas, el VIH produce una infección que no puede ser terminada exitosamente por el sistema inmunitario y que continúa a lo largo de la vida. Aunque la infección aguda inicial es controlada hasta el punto en que la enfermedad no es manifiesta, el virus persiste y se multiplica de una manera gradual que agota al sistema inmunitario, lo que causa inmunodeficiencia y la muerte. De 1983 hasta 1997 no hubo un tratamiento eficaz para el VIH y durante este periodo se aprendió mucho sobre la evolución de la infección por VIH y la respuesta inmunitaria que provoca. A la fecha, el VIH es la enfermedad humana infecciosa más extensamente estudiada.

13-18 El VIH infecta linfocitos T CD4, macrófagos y células dendríticas

La infección por el VIH suele ocurrir después de la transferencia de líquidos corporales de una persona infectada a un receptor no infectado. El provirus puede ser transportado por linfocitos T CD4, células dendríticas o macrófagos infectados, mientras que los viriones pueden transmitirse en sangre, semen, líquido vaginal o leche materna. La infección suele propagarse por contacto sexual, administración intravenosa de drogas con agujas contaminadas, alimentación al seno materno o transfusión de sangre humana o componentes sanguíneos de donadores infectados por el VIH. La mayoría de las infecciones ocurren a través de una superficie mucosa.

Macrófagos, células dendríticas y linfocitos T CD4 son vulnerables a la infección por VIH porque expresan CD4, que el virus utiliza como receptor. Los chimpancés, nuestros parientes vivos más próximos, son resistentes a la infección por el VIH debido a una pequeña diferencia en la estructura de su glucoproteína CD4. CD4 se une a las protuberancias en la superficie externa del virus. Estas protuberancias son trímeros de la glucoproteína de envoltura, que es un heterodímero de las glucoproteínas de transmembrana gp41 y gp120. Las dos proteínas están elaboradas como un polipéptido único, que entonces es escindido por una proteasa del hospedador para generar gp41 y gp120. El componente gp120 de la protuberancia forma una unión estrecha con el CD4 humano, lo que permite que los viriones se unan a las células que expresan CD4. Antes de que el virus pueda entrar a la célula, gp120 también debe unir un correceptor en la membrana de la célula del hospedador. Una vez que el correceptor está unido, el componente gp41 de la glucoproteína de envoltura fusiona la membrana viral con la membrana de la célula del hospedador, permitiendo que el genoma viral y las proteínas asociadas penetren en el citoplasma de la célula ahora infectada.

Los correceptores virales son receptores de quimiocina humana normal que el VIH evita para extender su propia propagación. Existen diferentes variantes de VIH y los tipos celulares que infectan dependen en gran medida del correceptor al que se unen. Las variantes VIH que diseminan la infección de una persona a otra se unen al correceptor CCR5 presente en los macrófagos, células dendríticas y linfocitos T CD4. Aunque infectan varios tipos de células humanas, estas variantes de VIH se denominan “macrófago-trópicas” mientras se encuentra un término más adecuado. Las

variantes de VIH que infectan a los linfocitos T CD4 activados se unen al correceptor CXCR4 y se conocen como "linfocito-trópicas". En tanto la infección por variantes macrófago-trópicas de VIH requiere sólo niveles modestos de CD4 de superficie celular, la infección por los virus linfocito-trópicos requiere la presencia de mayores concentraciones presentes en los linfocitos T CD4 activados. Los macrófagos y células dendríticas en el sitio de entrada del virus son las primeras células en infectarse. De forma subsecuente, el virus producido por los macrófagos comienza a infectar a la población de linfocitos T CD4. En alrededor del 50% de los casos, el fenotipo viral cambia al tipo linfocito-trópico ya avanzada la infección. Esto va seguido por un declive rápido en el recuento de linfocitos T CD4 y progresión a SIDA. En su interacción mutua con la población humana, los dos tipos de variante de VIH tienen funciones complementarias: los virus linfocito-trópicos causan la enfermedad, en tanto que las variantes macrófago-trópicas diseminan la enfermedad y la convierten en una pandemia.

La producción de viriones infecciosos a partir de provirus del VIH requiere que se active el linfocito T CD4. La activación induce la síntesis del factor de transcripción NFκB, que se une a promotores en el provirus. Esto dirige la RNA polimerasa de la célula infectada para que transcriba RNA virales. Al menos dos de las proteínas codificadas por el virus promueven la multiplicación del genoma viral. Entre otras actividades, la proteína **Tat** se une a una secuencia en el LTR del mRNA, conocida como región de activación transcripcional (TAR), donde impide que la transcripción se desactive y por lo tanto aumenta la transcripción de RNA viral. La proteína **Rev** controla el suministro de RNA viral al citoplasma y el grado en que el RNA se empalma. En las primeras fases de la infección Rev suministra RNA que codifica las proteínas necesarias para producir viriones. Más adelante se proveen genomas virales completos, que se ensamblan con las proteínas virales para formar complejos que salen por gemación a través de la membrana plasmática para liberar viriones infecciosos (figura 13-23).

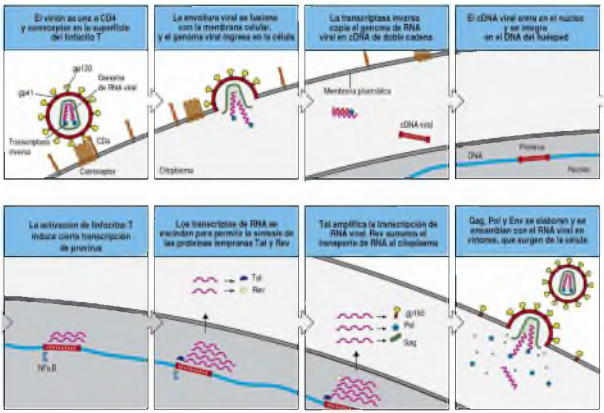


Figura 13-23 Ciclo vital del VIH en las células humanas. La proteína de envoltura gp120 del virus se une a CD4, permitiendo que gp120 también se una al correceptor de quimiocina. Esta unión libera gp41, que entonces causa la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática y la liberación del centro viral en el citoplasma. El genoma de RNA se libera y se transcribe de manera inversa en cDNA de doble cadena. Éste migra al núcleo en asociación con la integrina viral, y entonces se integra en el genoma celular, convirtiéndose en un provirus (recuadros superiores). La activación de un linfocito T causa la transcripción de bajo nivel del provirus, que dirige la síntesis de las proteínas tempranas Tat y Rev. Éstas se expanden entonces y cambian el patrón de transcripción del provirus para producir mRNA que codifica los constituyentes proteínicos del virión y las moléculas de RNA correspondientes al genoma del VIH. Las proteínas de la envoltura viajan a la membrana plasmática, donde otras proteínas virales y el RNA genómico viral se ensamblan en nucleocápsides. De la célula emergen nuevas partículas virales, adquiriendo su envoltura lipídica y las glucoproteínas de ésta en el proceso (recuadros inferiores).

13-19 En el siglo veinte, la mayoría de las personas infectadas por el VIH con el tiempo desarrollaron SIDA

Inmediatamente después de la infección por VIH una persona puede permanecer asintomática o experimentar una enfermedad transitoria similar a un resfriado. En cualquier caso, el virus se hace abundante en la sangre periférica, mientras que la cantidad de linfocitos T CD4 circulantes declina drásticamente (figura 13-24). Esta viremia aguda casi siempre se acompaña de la activación de una respuesta inmunitaria específica de VIH, en la cual se producen anticuerpos antiVIH y se activan linfocitos T citotóxicos para destruir células infectadas por virus. Esta respuesta disminuye la carga de virus que la persona infectada porta, y causa un aumento correspondiente en el número de linfocitos T CD4 circulantes. Cuando una persona infectada comienza a presentar concentraciones detectables de anticuerpos antiVIH en el suero ha experimentado **seroconversión**. La cantidad de virus que persisten en la sangre después de que los síntomas de la viremia aguda han pasado guarda correlación directa con el curso ulterior de la enfermedad.

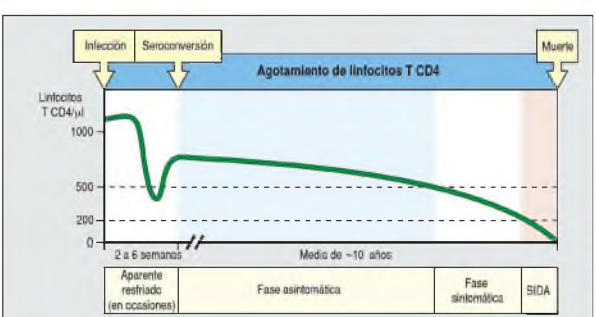


Figura 13-24 Después de la infección por el VIH ocurre una extinción gradual de los linfocitos T CD4. El número de linfocitos T CD4 (línea verde) se refiere a aquellos presentes en sangre periférica. Infecciones oportunistas y otros síntomas se hacen más frecuentes a medida que disminuye el recuento de linfocitos T CD4, comenzando aproximadamente a los 500 linfocitos/µl.

La enfermedad pasa entonces a la fase sintomática. Cuando el recuento de linfocitos T CD4 cae por debajo de 200 células/μl, se dice que el paciente tiene SIDA.

La fase inicial de infección es seguida por un periodo asintomático, también llamado "latencia clínica". Durante esta fase, que puede durar dos a 15 años, hay infección persistente y multiplicación del VIH en los linfocitos T CD4, lo que causa disminución gradual en el número de linfocitos T. Con el tiempo, el número de linfocitos T CD4 cae por debajo del necesario para establecer una respuesta inmunitaria eficaz contra otros agentes infecciosos. Esa transición marca el final de la latencia clínica, el comienzo del periodo de inmunodeficiencia creciente, y el inicio del SIDA. Los pacientes con SIDA se vuelven susceptibles a una gama de infecciones oportunistas y algunos cánceres, y son los efectos de estos trastornos concomitantes lo que les causa la muerte.

Al comienzo de la epidemia de SIDA en EUA y Europa, ocurrió la transmisión del VIH por productos sanguíneos infectados a hemofílicos y otros pacientes que dependían de esos productos. Debido a que los hemofílicos dependen en alto grado de la profesión médica, estén infectados o no por el VIH, fue posible estudiar el avance de sus infecciones por VIH de manera sistemática y rigurosa. Los resultados, que se obtuvieron antes de que se dispusiera de tratamientos eficaces, demostraron que la mayoría de los individuos infectados por VIH avanzan al SIDA en ausencia de intervención médica eficaz (figura 13-25). En la actualidad, la infección por el VIH a través de productos sanguíneos contaminados se ha erradicado en gran medida en los países ricos por vigilancia continua de unidades individuales de sangre en busca de la presencia de VIH.

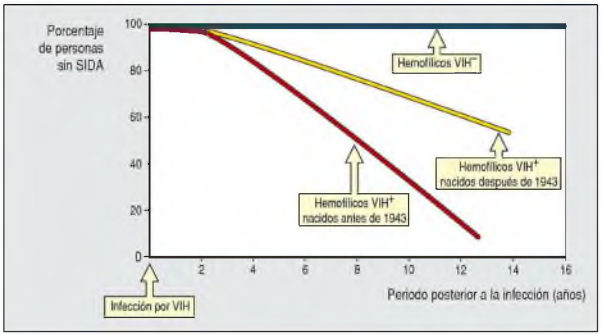


Figura 13-25 Una vez que se establece una infección por VIH, suele culminar en SIDA. La hemofilia es una enfermedad hereditaria en la cual la sangre no coagula correctamente. La hemofilia se trata con inyecciones intravenosas regulares de factores de la coagulación purificados de donadores sanos. A principios de la década de 1980, cuando se desconocía la causa del SIDA, algunos donadores con apariencia sana estaban infectados por el VIH. El virus de sus donaciones contaminó varios lotes de factor de la coagulación, y muchos hemofílicos se infectaron por VIH. La gráfica muestra la progresión a SIDA de hemofílicos infectados y no infectados con VIH. La rapidez de progresión a SIDA aumenta con la edad del paciente debido a que la capacidad de generar nuevos linfocitos T CD4 disminuye con la edad, debido a la involución del timo (véase la figura 7-4, p. 179).

13-20 La deficiencia genética del correceptor CCR5 para el VIH confiere resistencia a la infección

Algunas personas expuestas intensamente al VIH nunca se infectan. De modo similar, no es posible infectar deliberadamente sus macrófagos y linfocitos aislados con variantes macrófago-trópicas del VIH, las cepas virales responsables de propagar la infección. Estas personas son resistentes a la infección por VIH porque ninguna de sus células tiene en su superficie CCR5, el correceptor para las variantes macrófago-trópicas del VIH. La base genética de este defecto es la mutación de un alelo del gen para CCR5 en la cual una deleción de 32 nucleótidos en la región codificadora da por resultado un marco de lectura alterado, terminación prematura de la traducción, y una proteína no funcional. Esta variante con deleción, llamada *CCR5-δ32*, sólo se encuentra en poblaciones caucásicas, en las cuales 10% de la población es heterocigota para la variante y 1% es homocigota. Sólo personas homocigotas para *CCR5-δ32* tienen resistencia a la infección por el VIH.

La importancia de CCR5 funcional para mantener una infección por VIH se demostró de forma espectacular por un caso informado en 2009 de una persona infectada con VIH que desarrolló leucemia mieloide aguda y requirió un trasplante de células troncales hematopoyéticas. Para este trasplante, el donante no emparentado con compatibilidad HLA también se eligió como homocigoto para CCR5-Δ32. En este trasplante, la totalidad del sistema inmunitario del paciente se repobló con células hematopoyéticas que carecían del correceptor CCR5. Cuando esto se logró, el VIH en este paciente se quedó sin células que infectar por lo que el virus murió. Además de llevar a la leucemia a remisión, el trasplante de células madre curó la infección por VIH del paciente. Hasta ese momento, éste el único ejemplo de alguien curándose de una infección por VIH.

CCR5 es un receptor para las quimiocinas CCL3 (MIP-1α), CCL4 (MIP-1β), y CCL5 (RANTES). Que casi todos tengan un gen CCR5 funcional respalda el que este receptor haya hecho contribuciones útiles para la inmunidad y la supervivencia humanas. Sin embargo, en individuos que enfrentan la exposición al VIH, la ventaja para la supervivencia de no tener CCR5 claramente sobrepasa a la de tenerlo. En ausencia de la pandemia de VIH, la homocigosidad para la deleción de CCR5 se consideraría una forma leve de inmunodeficiencia, como algunas de las descritas en la parte previa de este capítulo, pero en el mundo actual pasa a

ser un importante activo de resistencia a la enfermedad. Este tipo de proceso evolutivo, en el cual un componente del sistema inmunitario que fue útil antes para pelear guerras contra patógenos pasa a ser nocivo en un conflicto actual, ha ocurrido otras veces en el transcurso de la historia humana. Un patógeno subvierte un componente del sistema inmunitario y en consecuencia dirige la selección natural hacia la supervivencia de aquellas personas que tienen variantes genéticas que ayudan a resistir a esa subversión. Lo que presenciamos es una carrera armamentista de nunca acabar, que todo el tiempo dirige la selección natural hacia el polimorfismo y el cambio en el sistema inmunitario humano.

El que la variante con deleción de CCR5 ya tuviera una alta frecuencia en la población caucásica antes de que iniciara la epidemia por VIH es un indicador de que esta mutación favoreció la supervivencia humana en Europa durante epidemias previas de enfermedad infecciosa. Se han propuesto la peste y la viruela como los causales que impulsaron primero a la delección CCR5 a una alta frecuencia. En la época actual, probablemente el VIH tendrá su mayor efecto selectivo en el África subsahariana, donde unos 25 millones de personas están infectadas por el virus y constituyen más del 30% de la población en varios países. Dado que los pacientes africanos rara vez disponen de tratamiento eficaz, las tasas de mortalidad serán elevadas y la supervivencia mejorará en gran medida gracias a variantes genéticas que impidan la infección o reduzcan la gravedad del trastorno.

13-21 Los polimorfismos de HLA y KIR influyen en la progresión al SIDA

Una característica de los primeros años de la epidemia de SIDA fue que la mayoría de los sujetos infectados y diagnosticados eran personas jóvenes con alto nivel educativo que vivían en países ricos. Miles de estos individuos se reclutaron en estudios longitudinales en que se correlacionaba la progresión clínica de la infección por VIH con polimorfismos genéticos del sistema inmunitario. Además de demostrar que la homocigosidad del HLA acelera la progresión al SIDA (véase la figura 5-40, p.143), estos estudios demostraron que los alotipos HLA-B*27 y HLA-B*57 retardan la progresión. A este efecto contribuye el hecho de que los péptidos del VIH presentados por esos alotipos HLA-B*27 y HLA-B*57 estimulan respuestas más intensas de linfocitos T CD8 a las células infectadas por el VIH que los péptidos presentados por otros alotipos de HLA-B.

Otra propiedad que los alotipos HLA-B*27 y HLA-B*57 tienen en común es el epítopo Bw4, que es el ligando para el receptor del linfocito T KIR3DL1/S1. Las combinaciones de alotipos HLA-B Bw4+ y alotipos KIR3DL1/S1 se asocian con diferentes velocidades de progresión al SIDA. Las combinaciones más favorables son HLA- B*57 con alotipos de alta expresión de KIR3DL1, y de HLA-B*27 con alotipos de baja expresión de KIR3DL1 (figura 13-26). Estas correlaciones sugieren que el tipo de respuesta de células NK al inicio de una infección por VIH afecta el éxito relativo de la respuesta adaptativa ulterior.

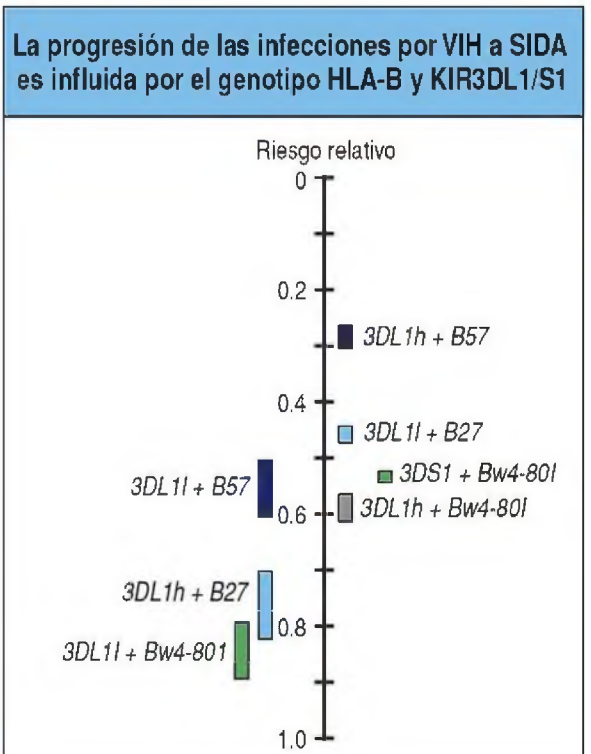


Figura 13-26 Las combinaciones de alotipos KIRDL1/S1 y HLA-B se asocian con progresión variable a SIDA de pacientes infectados por VIH. KIR3DL1 y KIR3DS1 son formas alternas del receptor Bw4; la primera es inhibidora y la segunda activadora. El riesgo relativo es una medida de la rapidez de progresión a SIDA, donde 1.0 indica una mayor rapidez que 0. Bw4, el ligando para KIR3DL1 y KIR3DS1, es un epítopo que portan alrededor de un tercio de los alotipos HLA-B y es determinado por polimorfismos en las posiciones 77 a 83 de la cadena pesada de HLA-B (véase la sección 12-4). HLA-B27 y HLA-B57 tienen un epítopo Bw4 que presenta isoleucina en la posición

80. Bw4-801 denota todos los alotipos de HLA-B que tienen este epítopo Bw4. Los alotipos inhibidores KIR3DL1 se dividen en dos grupos –3DL1l y 3DL1h– que tienen baja y alta expresión en la superficie celular, respectivamente. Los pacientes que carecen de un epítopo Bw4 tienen riesgo relativo de 1.0. Datos cortesía de Mary Carrington.

Alrededor de 1 en 300 personas infectadas con VIH es capaz de controlar la infección al punto en que el RNA de VIH es indetectable en la sangre usando un ensayo clínico estándar. Estas personas, que suprimen la infección y mantienen su salud durante décadas, se conocen como **controladores de élite**. Además, alrededor del 7% de las personas infectadas con VIH mantienen una baja viremia con 2000 copias o menos de RNA viral por mililitro de sangre. Estas personas también se mantienen sanas y se les denomina controladores virémicos. La comparación de la totalidad del genoma de los controladores con los progresores, quienes avanzan a SIDA, mostró que el factor más significativo es el tipo de HLA-B. De los controladores, 67% tenía B*13, B*27, B*57, o B*58 en comparación con 37% de los progresores.

13-22 El VIH escapa a la respuesta inmunitaria y desarrolla resistencia a fármacos antivirales por medio de una mutación rápida

Las personas infectadas por el VIH establecen respuestas inmunitarias adaptativas capaces de evitar los síntomas manifiestos de enfermedad por muchos años. En estas respuestas participan linfocitos Th1 y Th2, linfocitos B productores de anticuerpos neutralizantes, y linfocitos T citotóxicos CD8 que destruyen células infectadas por el virus (figura 13-27). Sin embargo, el virus rara vez se elimina. Una razón de que el virus se mantenga un paso delante de la respuesta inmunitaria humana es la elevada tasa de mutación durante el transcurso de la infección.

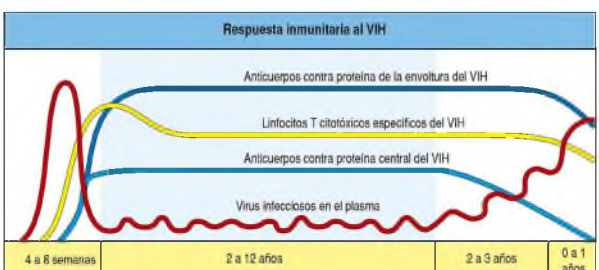


Figura 13-27 Evolución natural de la infección por VIH y la respuesta inmunitaria contra ella. En la fase temprana de la infección por VIH, en tanto se activa la respuesta inmunitaria adaptativa, el virus alcanza concentraciones elevadas (línea roja). Con producción de anticuerpos específicos de VIH (líneas azules) y linfocitos T citotóxicos (línea amarilla). El virus está controlado pero no se ha eliminado. Cuando la destrucción de los linfocitos T CD4 supera su renovación, la inmunidad adaptativa declina y las concentraciones del virus vuelven a aumentar.

El VIH y otros retrovirus tienen altas tasas de mutación porque su transcriptasa inversa carece de mecanismos de lectura de pruebas del tipo de los que se observan en DNA polimerasas que replican el DNA de las células humanas. En consecuencia, las transcriptasas inversas tienden a cometer errores, y esas sustituciones de nucleótidos pronto se acumulan para formar nuevos genomas virales variantes. Aunque la infección de una

persona podría iniciar con una sola especie viral, la mutación en el transcurso de la infección produce muchas variantes virales, llamadas cuasiespecies, que coexisten en una persona infectada.

La presencia de virus variantes aumenta la dificultad para terminar la infección por mecanismos inmunitarios. Un anticuerpo neutralizante exitoso dirige la selección hacia la supervivencia de variantes virales que han perdido el epítopo, que es reconocido por el anticuerpo. De modo similar, la presión de linfocitos T citotóxicos específicos de virus selecciona a los virus en los cuales el epítopo peptídico que es reconocido por el linfocito T citotóxico ha cambiado. En algunos casos el péptido homólogo derivado del virus variante interfiere en la presentación del antígeno peptídico del virus original, lo que permite que ambas especies virales escapen al linfocito T citotóxico.

La alta tasa de mutación del VIH complica la tarea de desarrollar una vacuna eficaz contra él. También limita la eficacia de los fármacos antirretrovirales. Los buenos blancos potenciales de los medicamentos son la transcriptasa inversa, esencial para la síntesis de provirus, y la proteasa viral, que escinde poliproteínas virales para formar enzimas y proteínas virales. Se han encontrado inhibidores de transcriptasa inversa y de proteasa, y estos fármacos previenen la infección ulterior de células sanas. Por desgracia, la mutación produce inevitablemente variantes del VIH con proteínas resistentes a la acción de los fármacos (figura 13-28). Una situación en la cual un tratamiento relativamente corto de farmacoterapia tiene beneficio a largo plazo es el embarazo. El tratamiento de la embarazada infectada por VIH con zidovudina puede prevenir la transmisión del VIH a sus hijos *in utero* y durante el parto.

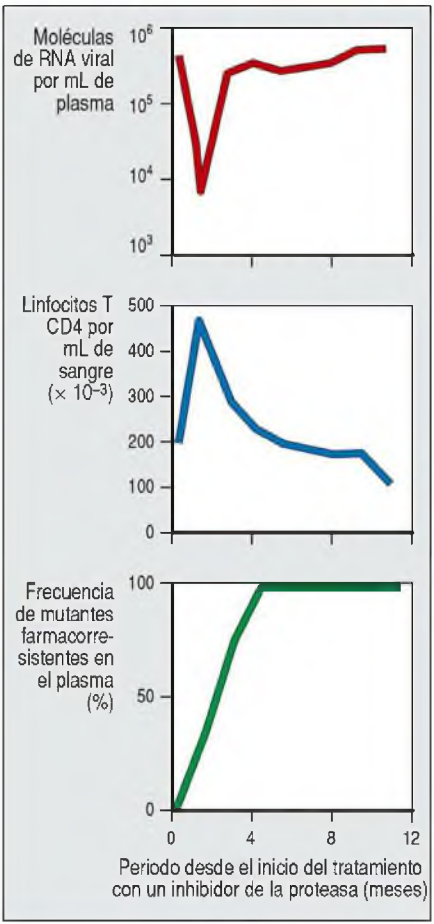

Moléculas de RNA viral por mL de plasma
10^6
10^5
10^4
10^3
Linfocitos T CD4 por mL de sangre ($\times 10^{-3}$)
500
400
300
200
100
0
Frecuencia de mutantes farmacorresistentes en el plasma (%)
100
50
0
0
4
8
12
Periodo desde el inicio del tratamiento con un inhibidor de la proteasa (meses)

Figura 13-28 El VIH puede adquirir resistencia a los fármacos inhibidores de la proteasa con rapidez. Cuando un paciente se trata con un solo fármaco inhibidor de proteasa, el decremento de la carga viral (recuadro superior) y el aumento de las cifras de linfocitos T CD4 (recuadro central) sólo son transitorios. El beneficio del fármaco es efímero porque selecciona poblaciones minoritarias de variantes de VIH farmacorresistentes que se expanden con rapidez y luego continúan la progresión a SIDA (recuadro inferior).

Dado que el VIH escapa con gran facilidad a los efectos de cualquier fármaco individual, hoy se administran varios antivirales juntos en lo que se denomina **terapia combinada**. Su objetivo es destruir la población completa de virus antes de que cualquiera de ellos haya acumulado suficientes mutaciones para ser resistente a todos. Tal terapia de combinación, también llamada **terapia antirretroviral altamente activa (**TARAA**)** se introdujo en 1997 y ha demostrado ser eficaz para reducir la abundancia de virus (la carga viral) (figura 13-29) y retardar el avance de la enfermedad. Los fármacos no detienen la producción del virus por células ya infectadas, pero impiden que nuevas infecciones formen un provirus y se tornen productivas. Dos semanas después de iniciar la terapia combinada, la cantidad de virus en la sangre disminuye alrededor del 5% del valor previo al tratamiento. La rapidez de esta declinación se debe a que tanto los linfocitos T CD4 como los viriones libres tienen un periodo breve de vida (figura 13-30). En este punto ningún linfocito T CD4 virgen o efector estará produciendo virus, y la concentración ahora presente en la sangre se debe a la producción por células infectadas por VIH más longevas: macrófagos, células dendríticas y linfocitos T CD4. La continuación del tratamiento reduce aún más la abundancia de virus, pero a un ritmo menor que antes. Aunque con el tiempo el virus resulta indetectable, esto no significa su erradicación, porque el virus vuelve a surgir en pacientes que dejan de tomar los fármacos.

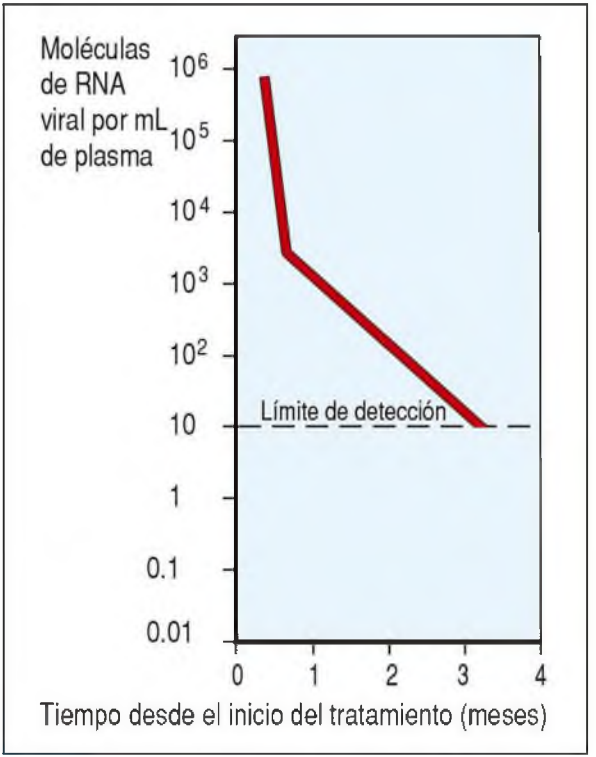


Figura 13-29 La farmacoterapia combinada reduce la concentración de VIH en la sangre por debajo de los niveles detectables. Se ilustra la abundancia del VIH en la sangre de los pacientes en distintos momentos después de iniciar una farmacoterapia combinada.

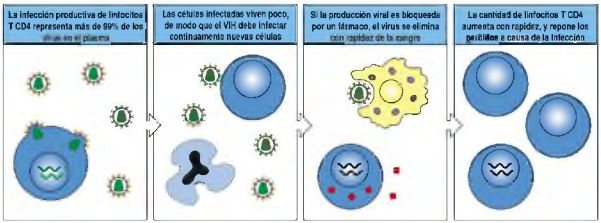


Figura 13-30 Los fármacos antivirales eliminan virus rápidamente de la sangre y aumentan el número de linfocitos T CD4 circulantes. El primero y segundo recuadros muestran que el mantenimiento de las concentraciones de VIH en la sangre depende de la infección continua de linfocitos T CD4 recién producidos. Esto se debe a que las células viven sólo unos pocos días una vez que se infectan. El tercero y cuarto recuadros muestran los efectos de administrar un fármaco (cuadrados rojos) que bloquea el ciclo vital del virus. Los viriones existentes en la sangre son eliminados con rapidez por las acciones de anticuerpo neutralizante, complemento y fagocitos. Los linfocitos T CD4 recién producidos no se infectan, por lo cual viven más y se acumulan en la circulación.

La TARAA ha sido una terapia que ha cambiado la vida de los pacientes con VIH en los países industrializados donde está disponible. A la fecha, una persona de 20 años de edad que se infecta con VIH y recibe TARAA no morirá de SIDA y puede esperar vivir durante 50 años más. Sin embargo, la TARAA no restaura por completo la salud de los individuos infectados con VIH debido a que tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades óseas, cardiovasculares, renales, hepáticas y neurológicas. En el contexto de TARAA, la infección por VIH se convierte en una enfermedad inflamatoria crónica que se origina en el intestino y se extiende a otros tejidos y órganos. Diversos fármacos antiinflamatorios se encuentran bajo análisis para determinar su capacidad de prevenir y aliviar esta nueva forma de enfermedad mediada por VIH.

13-23 La latencia clínica es un periodo de infección activa y renovación de linfocitos T CD4

La administración de antirretrovirales a pacientes con infección por VIH ha revelado la naturaleza activa de la infección durante el periodo de latencia clínica. En el transcurso de los dos días posteriores al inicio de un ciclo de farmacoterapia la cantidad de virus en la sangre disminuye en grado impresionante. Al mismo tiempo, el número de linfocitos T CD4 aumenta de manera sustancial (véase la figura 13-28). Esto demuestra dos cosas: primero, que el virus se produce y elimina continuamente en los individuos infectados, y en segundo lugar, que en vista de la infección por VIH el cuerpo continúa produciendo nuevos linfocitos T CD4, que son infectados con rapidez por el VIH. Así, el periodo de latencia clínica, en el que las cantidades globales de linfocitos T CD4 en la sangre declinan de manera gradual, es en realidad un lapso de inmensa actividad inmunitaria. Vastas cantidades de linfocitos T se producen y mueren, y se neutralizan cantidades igualmente enormes de viriones, esto último más probablemente por opsonización y fagocitosis mediadas por anticuerpos.

Aunque la medición de las cantidades de linfocitos y viriones en la sangre se utiliza en clínica para vigilar el avance de la infección por el VIH, los tejidos linfáticos secundarios son los sitios con más linfocitos y donde los linfocitos T CD4 se activan. En las personas infectadas por VIH estos tejidos están cargados de viriones, muchos de los cuales se encuentran atrapados en la superficie de células dendríticas foliculares.

13-24 La infección por VIH causa inmunodeficiencia y la muerte por infecciones oportunistas

Pocos días después de ser infectada por el VIH, el linfocito T CD4 muere. Se piensa que a la mortandad contribuyen tres tipos de mecanismos. Uno es la muerte directa como resultado de la infección viral o de la unión de viriones a receptores de la superficie celular, el segundo es el aumento de la susceptibilidad de las células infectadas a sufrir apoptosis, y el tercero es la destrucción por linfocitos T CD8 específicos para péptidos virales presentados por moléculas HLA clase I en la superficie del linfocito T CD4 infectado.

Durante toda la latencia clínica, la pérdida diaria de linfocitos T CD4 es compensada en mayor medida por el aporte de nuevos linfocitos T CD4. Sin embargo, con el tiempo es evidente una declinación continua en el número de estas células, lo cual revela cómo el virus gana de manera gradual esta guerra de desgaste. Al final, el número de linfocitos T CD4 se reduce tanto que las respuestas inmunitarias a todos los antígenos extraños se ven comprometidas y las personas infectadas por el VIH se tornan en extremo susceptibles a otras infecciones –en esta etapa han evolucionado a SIDA. Dado que los linfocitos T CD4 son fundamentales para todos los aspectos de la inmunidad adaptativa, la vulnerabilidad de los pacientes con SIDA a la infección recuerda la de los niños con inmunodeficiencia combinada grave hereditaria.

Las infecciones que con mayor frecuencia afectan a los pacientes con SIDA se deben a los microorganismos comensales que viven ya sea dentro o sobre el cuerpo y que están controlados de forma activa por las personas sanas. Cuando infectan, estos agentes se denominan patógenos oportunistas, y las infecciones que causan se conocen como infecciones oportunistas (figura 13-31). Hay una jerarquía aproximada en los tiempos en que ocurren infecciones oportunistas específicas en el SIDA, que se correlacionan con el orden en que colapsan los diferentes tipos de inmunidad. La inmunidad celular por linfocitos T_H1 CD4 tiende a perderse antes que las respuestas de anticuerpos o las de linfocitos T CD8 citotóxicos.

Infecciones	
Parásitos	Especies de *Toxoplasma* Especies de *Cryptosporidium* Especies de *Leishmania* Especies de *Microsporidium*
Bacterias	*Mycobacterium tuberculosis* *Mycobacterium avium intracellulare* Especies de *Salmonella*
Hongos	*Pneumocystis jiroveci* *Cryptococcus neoformans* Especies de *Candida* *Histoplasma capsulatum* *Coccidioides immitis*
Virus	Herpes simple Citomegalovirus Varicela-zóster
Cánceres	
Sarcoma de Kaposi (relacionado con herpesvirus HHV8) Linfoma no Hodgkin, incluido linfoma de Burkitt positivo para VEB Linfoma encefálico primario	

Figura 13-31 Algunas infecciones oportunistas causan la muerte de pacientes con SIDA. Aquí se enumeran las infecciones oportunistas más comunes que causan la muerte de personas con SIDA en países desarrollados. Los cánceres se enumeran por separado pero también son resultado de respuestas anormales a agentes infecciosos.

Las vías bucal y respiratoria son tejidos blandos cargados de microorganismos, y en muchos pacientes con SIDA son los sitios de las primeras infecciones oportunistas. Por ejemplo, *Candida* causa candidiasis (“algodoncillo”) bucal, y *Mycobacterium tuberculosis* produce tuberculosis. Más adelante, los pacientes pueden sufrir enfermedades causadas por la reactivación de herpesvirus latentes que ya no son controlados por linfocitos T CD8. Entre estas enfermedades se encuentran el herpes causado por el virus de la varicela-zóster, el linfoma de linfocitos B por el VEB, y un tumor endotelial llamado sarcoma de Kaposi, que es producido por el herpesvirus HHV8. *Pneumocystis jirovecii*, un hongo común en el ambiente que rara vez causa problemas en personas sanas, a menudo ocasiona neumonía y la muerte en personas con SIDA. En las últimas fases del SIDA, la reactivación del citomegalovirus, un herpesvirus con efectos similares a los del VEB, puede generar una enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B. La infección por el patógeno oportunista *Mycobacterium avium* también adquiere prominencia. Las infecciones oportunistas padecidas por los pacientes con SIDA

individuales varían mucho. Al ocurrir el colapso del sistema inmunitario, sólo con fármacos y otras intervenciones pueden enfrentarse las infecciones oportunistas. Sin embargo, rara vez son del todo eficaces o libres de sus propios efectos nocivos. Con el tiempo, el daño tisular acumulado que resulta de los efectos directos de la infección por VIH, infecciones oportunistas e intervención médica causa la muerte.

13-25 Una minoría de individuos infectados con VIH elaboran anticuerpos que neutralizan muchas cepas de VIH

Aunque se han invertido muchos recursos para buscar una vacuna contra el VIH, los resultados en general han sido decepcionantes. Un resultado motivador de un estudio clínico publicado en 2009 fue que los anticuerpos que reconocen los componentes gp120 de la envoltura proteínica pueden ofrecer protección contra la infección por VIH. Una segunda observación motivadora es que 1 en cada 500 personas infectadas con VIH elaboran pequeñas cantidades de anticuerpos que unen y neutralizan un amplio rango de cepas de VIH 1. Estos individuos se conocen como neutralizantes de élite y los anticuerpos que elaboran se denominan anticuerpos neutralizantes. Estos anticuerpos no se elaboran durante la respuesta primaria a la infección por VIH, sino que sólo surgen cuando una persona ha estado infectada por 2 años o más, después de que su sistema inmunitario ha sido estimulado por varias cepas de VIH que emergen de forma sucesiva de la selección ejercida por anticuerpos específicos de la cepa. Al dar seguimiento a estas observaciones, se desarrollaron técnicas para aislar linfocitos B que elaboran anticuerpos ampliamente neutralizantes a partir de la sangre de los neutralizadores de élite. Después, al clonar y expresar cDNA que codifica las cadenas pesadas y ligeras de estos anticuerpos fue posible elaborar grandes cantidades de muchos anticuerpos ampliamente neutralizantes y definir su especificidad, estructura y propiedades comunes.

La mayoría de los anticuerpos ampliamente neutralizantes reconocen uno de cuatro epítopos de la glucoproteína de envoltura del VIH 1 (figura 13-32). Todas estas son regiones altamente conservadas y tienen una importancia biológica para el virus. Por ejemplo, uno de los epítopos es el sitio en gp120 que se une a CD4. Una propiedad distintiva de los anticuerpos ampliamente neutralizantes es que sus regiones variables pueden tener más mutaciones somáticas que otros anticuerpos. Estas regiones de cadena variable de los anticuerpos de alta afinidad por lo general tienen de 10 a 20 mutaciones, en tanto que en las regiones variables de cadena pesada de los anticuerpos ampliamente neutralizantes hay de 40 a 80 mutaciones. Estas cifras indican que los linfocitos B elaboran anticuerpos ampliamente neutralizantes que con el tiempo han estado sujetos a varias rondas distintas de mutación somática de mediación

antigénica (véase la sección 9-7). A diferencia de otros anticuerpos, los anticuerpos ampliamente neutralizantes adquieren mutaciones en las regiones del marco de trabajo, así como en las asas CDR, y estas sustituciones contribuyen a la función neutralizante. Otra diferencia es que las regiones variables de los anticuerpos ampliamente neutralizantes adquieren inserciones y deleciones, lo que hace que algunas de las cadenas pesadas de anticuerpos tengan asas CDR inusualmente largas. Estas asas permiten al anticuerpo penetrar en los glucanos que protegen las protuberancias virales y adquieren acceso a gp120. Una característica de algunos anticuerpos ampliamente neutralizantes es que reaccionan con varias moléculas antigénicas sin relación estructural y se dice que son polirreactivos. Se ha sugerido que la polirreactividad aumenta la probabilidad de que los anticuerpos se unan con ambos sitios de unión a antígeno –un sitio uniéndose a gp120, en tanto que el otro se une a otro componente del virus o de la célula humana infectada. Esto es un problema potencial debido a que sólo hay 15 protuberancias y 45 proteínas de envoltura en la superficie del virus. El pequeño número de protuberancias a disposición de las tres copias de gp120 y gp41 dentro de una protuberancia disminuyen la probabilidad de que una molécula IgG pueda alcanzar para unirse a dos epítopos gp120 o gp41 con sus brazos Fab. Un ejemplo de un anticuerpo polirreactivo que se une tanto a CD4 como a gp120 y por tanto puede establecer un enlace cruzado con estas dos moléculas al usar un brazo Fab para unirse con CD4 y el otro para unirse con gp120.

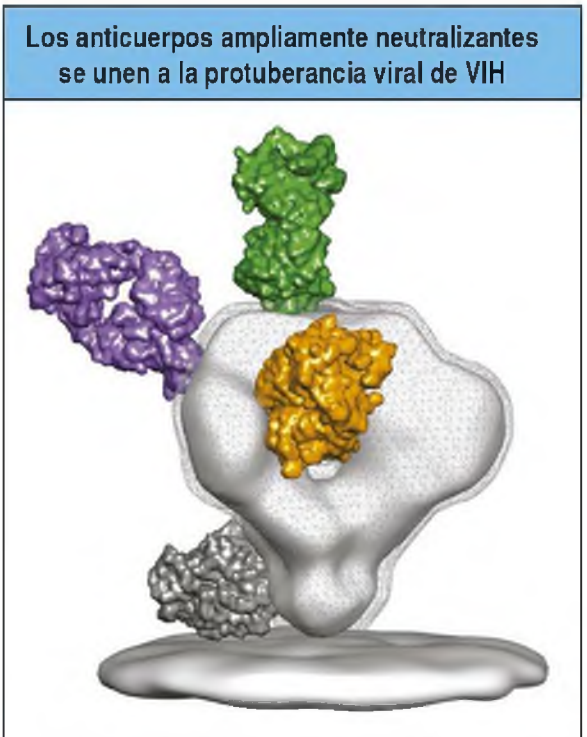


Figura 13-32 Los anticuerpos ampliamente neutralizantes reconocen cuatro epítopos de la glucoproteína de envoltura de VIH que se trimeriza para formar la protuberancia viral. Los anticuerpos ampliamente neutralizantes protegen contra muchas cepas diferentes de VIH. Estos anticuerpos interactúan con las partes conservadas de la glucoproteína de envoltura, que son importantes para sus interacciones funcionales. El anticuerpo de color naranja se une con el sitio de unión en CD3, el anticuerpo de color verde se une a los elementos conservados del asa hipervariable V1 y V2 de gp120; el anticuerpo de color púrpura se une a los elementos conservados

del escudo de glucano y el asa hipervariable de V3 de gp120; y el anticuerpo de color gris se une a gp41. Imagen cortesía de Louise Scharf.

Las investigaciones actuales sobre anticuerpos ampliamente neutralizantes analizan dos aplicaciones clínicas complementarias. La primera consiste en diseñar vacunas que favorezcan la producción de estos anticuerpos; la segunda es infundir a las personas infectadas, o a las personas con riesgo de exposición a VIH, con los anticuerpos en una inmunización pasiva. A la fecha hay un optimismo reservado de que la aplicación exitosa de anticuerpos ampliamente neutralizantes a la larga pueda controlar la epidemia de VIH.

Resumen

En los últimos 30 años se ha registrado una epidemia mundial infecciosa causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en la que más de 25 millones de personas han muerto. El VIH infecta los linfocitos T CD4, los macrófagos y las células dendríticas, y utiliza la glucoproteína CD4 como receptor y el receptor de quimiocina CCR5 como su correceptor. Los efectos del VIH se deben sobre todo a una destrucción gradual y sostenida de los linfocitos T CD4, que a la larga provoca una inmunodeficiencia profunda de linfocitos T conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los linfocitos T CD4 proliferan como parte de su función normal y se renuevan de forma continua; estas proteínas permiten que el VIH mantenga una infección duradera en la que los individuos permanecen relativamente sanos durante años. Esta propiedad ha facilitado la diseminación de la infección, que se lleva a cabo sobre todo por transmisión sexual. Los pacientes con SIDA sucumben a un rango de infecciones oportunistas y en un grado menor a cánceres relacionados con virus.

Algunas personas son resistentes a la infección por VIH debido a que carecen del correceptor CCR5. De las personas infectadas con VIH, una pequeña fracción controla el virus y puede mantener su salud. Alelos HLA-B y KIR particulares se correlacionan con la capacidad para controlar el VIH. Hasta 1997, el estar infectado con VIH era una sentencia de muerte. En ese año se introdujo la terapia antirretroviral ampliamente activa (TARAA), que consiste en una combinación de fármacos, en que cada uno inhibe una enzima esencial para la replicación viral. Este tratamiento tan exitoso previene la progresión a SIDA y permite que los individuos infectados con VIH tengan una esperanza de vida normal.

Ninguna persona que se infecta con VIH logra eliminar el virus. El VIH subvierte el genoma humano para sus propios fines y muta con rapidez su propio genoma, de modo que la respuesta inmunitaria montada por el hospedador humano pueda evadirse con facilidad. Estas tácticas virales han interferido durante 30 años con la obtención de una vacuna contra el VIH. Después de varios años de infección con VIH, algunas personas elaboran pequeñas cantidades de anticuerpos que tienen la capacidad de neutralizar un amplio rango de cepas de VIH. Estos anticuerpos ofrecen una esperanza sobre nuevas estrategias de vacunación e inmunización pasiva.

Resumen del capítulo 13

En el transcurso de su larga relación con el ser humano, los patógenos exitosos han desarrollado mecanismos que les permiten aprovechar la totalidad del cuerpo humano. De hecho, un patógeno es por definición un microorganismo que suele ser capaz de superar las defensas inmunitarias del cuerpo al grado de causar enfermedad. Una categoría de adaptaciones consiste en aquellas en las cuales un patógeno cambia él mismo o su comportamiento para evadir la respuesta inmunitaria en curso. Esto impide que el sistema inmunitario se adapte al patógeno y mejore su respuesta. En un segundo tipo de adaptación, el patógeno es capaz de alterar o impedir la respuesta inmunitaria. Los patógenos pueden tener más de una de tales adaptaciones, y en algunos patógenos una considerable fracción del genoma se dedica a engañar al sistema inmunitario. Los patógenos más exitosos no son necesariamente los más virulentos. Las relaciones huésped-patógeno no letales ubicuas, como la del ser humano y el citomegalovirus, por lo general se han desarrollado durante un largo periodo de asociación. Sin embargo, incluso estos patógenos pueden causar enfermedad potencialmente letal cuando se ve afectado el sistema inmunitario.

Las inmunodeficiencias hereditarias se deben a un defecto en uno de los genes necesarios para el desarrollo o el funcionamiento del sistema inmunitario. Dependiendo del gen implicado, las inmunodeficiencias varían desde susceptibilidades tratables a patógenos específicos, hasta una vulnerabilidad general creada por la ausencia completa de inmunidad adaptativa. Las inmunodeficiencias hereditarias más graves son muy raras, lo cual es prueba de la importancia del sistema inmunitario para la supervivencia.

La inmunodeficiencia también puede adquirirse como resultado de una infección. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) infecta macrófagos, células dendríticas y linfocitos T CD4 y con el tiempo disminuye el número de linfocitos T CD4 hasta un nivel al cual causa inmunodeficiencia grave: el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Este retrovirus patógeno ha infectado a la especie humana por menos de un siglo, pero ya cuenta con un arsenal de adaptaciones eficaces adquiridas durante su evolución en otros hospedadores primates. La mayoría de las personas infectadas por el VIH no presentan síntomas

manifiestos durante años, lo cual facilita la propagación del virus por contacto sexual, y en la actualidad la infección por el VIH tiene proporciones pandémicas en la población humana. Sólo una minoría de personas es resistente al VIH, ya sea porque sus células no pueden infectarse o porque tienen variantes genéticas de HLA, KIR y otros genes del sistema inmunitario que les permiten controlar la infección y prevenir la progresión a SIDA. El tratamiento combinado con fármacos antirretrovirales previene la progresión a SIDA y permite a las personas infectadas con VIH que puedan aspirar a una vida longeva. No se ha desarrollado una vacuna eficaz para el VIH, pero hoy día se investigan en forma exhaustiva nuevas estrategias para inmunización activa y pasiva, que incluyen anticuerpos ampliamente neutralizantes.

Preguntas

13–1

A. Explique a que se hace referencia cuando se habla de inmunidad específica del serotipo.
B. ¿Cómo explota *Streptococcus pneumoniae* la inmunidad específica de serotipo para evitar su detección?

13–2 La evolución del virus de la gripe que puede causar epidemias de enfermedad relativamente leve y limitada se conoce como _____.
a. Latencia
b. Deriva antigénica
c. Variación antigénica
d. Inmunidad pasiva
e. Enfermedad de complejo inmunitario

13–3 Explique cómo el citomegalovirus (CMV) subvierte la capacidad de (A) las moléculas MHC clase I y (B) los receptores de células NK para mediar las respuestas inmunitarias.

13–4
A. Explique por qué una deficiencia heredada en los componentes del complemento C3 o C4 puede causar una eliminación menos eficiente de lo normal de los complejos inmunitarios de la sangre y la linfa.
B. ¿A qué síntomas clínicos puede llevar lo anterior?
C. ¿Cuál es el único efecto conocido de las deficiencias en los componentes del complemento C5-C9? Explique este efecto.

13–5 Empareje el patógeno en la Columna A con su modo de evasión o subversión del sistema inmunitario.

Columna A	**Columna B**
a. *Trypanosoma brucei*	1. Pasa por latencia
b. Virus de la gripe	2. Realiza la recombinación de ocho moléculas de RNA del genoma
c. *Toxoplasma gondii*	3. Participa en la variación genética de los polisacáridos capsulares

d. Herpesvirus	4. Se encierra en una vesícula impenetrable unida a membrana
e. *Streptococcus pneumoniae*	5. Emplea la conversión génica
f. *Mycobacterium tuberculosis*	6. Evita la fusión del fagosoma con el lisosoma

13–6 ¿Cuál de los siguientes es verdadero si una mujer tiene un alelo defectuoso de tirosinasa de Bruton (*BTK*)? (Elija todos los que apliquen.)

a. No tiene linfocitos B funcionales y por lo tanto es incapaz de producir anticuerpos
b. Transmitirá el alelo defectuoso al 50% de sus hijos
c. Si su esposo tiene una forma normal de BTK, entonces 50% de sus hijas no será capaz de producir anticuerpos
d. Sus linfocitos B tendrán una inactivación del cromosoma X que no es aleatoria
e. Requiere inyecciones mensuales de gammaglobulina para prevenir la bronquiectasia

13–7 Las deficiencias de componentes de complemento C1–C4 se relacionan con _____.

a. Neutropenia
b. Enfermedad granulomatosa crónica
c. Enfermedad de complejo inmunitario
d. Infecciones oportunistas
e. Leucocitosis

13–8 Explique el mecanismo por el cual (A) los macrófagos y las células NK y (B) los macrófagos y los linfocitos T efectores se activan mutuamente en el curso de una respuesta inmunitaria innata y adaptativa, respectivamente. (C) ¿Qué defectos génicos alterarían este proceso de activación mutua?

13–9 Las mutaciones de pérdida de función en el gen de la cadena γ común (γ_c) son particularmente dañinas para el sistema inmunitario debido a que _____.

a. Los homocigotos y heterocigotos no logran elaborar suficiente proteína γ_c para la activación linfocítica

b. No logran desarrollarse linfocitos T en el timo
c. Se inhiben las respuestas dependientes de linfocitos T e independientes de linfocitos T
d. Los receptores de linfocitos múltiples no pueden enviar señales
e. Los genes de MHC clase II no pueden expresarse

13–10 ¿Cuál de las siguientes es la explicación más probable para un individuo que carece de CCR5 como resultado de un defecto homocigoto en el gen CCR5 y se infecta con VIH?
a. Los genes CCR5 mutados revierten a su forma normal, haciendo que los macrófagos sean susceptibles a variantes macrófago-trópicas de VIH
b. La variante macrófago-trópica de VIH ingresa a las células del hospedador usando sólo CD4
c. El ácido nucleico viral por sí solo ha sido captado por las células, como en la transformación celular por DNA bacteriano
d. El individuo ha recibido un trasplante de células infectadas con VIH que expresan un CCR5 normal
e. La infección primaria involucra a una cepa linfocito-trópica de VIH que utilizó CXCR4 como correceptor

13–11 Identifique el par que no corresponde.
a. CXCR4: linfocito-trópico
b. Retrovirus exógeno: se origina fuera del cuerpo del hospedador
c. Producción de virión infeccioso: linfocitos T CD4 activados
d. Tat: exportaciones de transcriptos del núcleo por controles
e. Lentivirus: periodo de incubación prolongado
f. CCR5: macrófago-trópico

13–12 Empareje el término en la columna A con su descripción en la columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Enfermedad de inmunodeficiencia primaria	1. Causa enfermedad sólo en homocigotos
b. Enfermedad de inmunodeficiencia secundaria	2. Causada por mutaciones génicas de herencia genética que afectan de forma adversa al sistema inmunitario

c. Alelo defectuoso dominante	3. Causa enfermedad en heterocigotos
d. Alelo defectuoso recesivo	4. Causa enfermedad en varones con mayor frecuencia que en mujeres
e. Enfermedad recesiva ligada al sexo	5. Causada por factores no genéticos

13–13 El alto grado de mutación en el VIH, la acumulación de virus variantes y el desarrollo de resistencia a los esquemas de fármacos se atribuye a _____.

a. Variación antigénica
b. Conversión génica
c Ausencia de capacidad de revisión de la transcriptasa inversa
d. Variación antigénica de glucoproteínas de superficie variables (VSG)
e. Mutación del genoma de RNA de VIH por polimerasa de RNA de las células del huésped

13–14 Manuel Benítez, de 12 años de edad, tiene antecedentes de 7 meses con varios episodios de inicio repentino de edema de la lengua, labios y ojos. Estas recurrencias duraron de 1 a 3 días antes de ceder sin intervención médica. Su hermano mayor, Sergio, tuvo un problema similar cuando tenía 16 años de edad. El edema no era prurítico y no hubo urticaria. Manuel no experimentó obstrucción de vías respiratorias o molestias abdominales durante ninguno de sus episodios. No estaba tomando ningún medicamento y no tenía alergias farmacológicas. Se estableció un diagnóstico de angioedema con base en (1) determinaciones sanguíneas de componentes clave del complemento después de la remisión y de nuevo durante una crisis subsecuente de angioedema y (2) pruebas cuantitativas y cualitativas de C1INH. ¿Cuál de las siguientes proteínas de complemento estarían muy por debajo del rango normal en Manuel en ambas pruebas sanguíneas?

a. C1q
b. C3
c. C4
d. C5
e. C9

Anquilostomas parásitos que viven en el intestino delgado

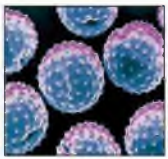
Capítulo 14

Alergia e inmunidad mediadas por IgE

Las funciones protectoras del sistema inmunitario están construidas sobre mecanismos que distinguen los constituyentes de los agentes infecciosos de los del cuerpo humano. Así, el sistema inmunitario es capaz de ser tolerante de lo propio, pero reconocer los patógenos y sus antígenos que son extraños. Además de los agentes infecciosos, los humanos entran en contacto con numerosas macromoléculas que son igualmente extrañas, pero que de ninguna manera amenazan su salud. Varios de estos antígenos potenciales provienen de plantas y animales que comemos o que están presentes en los ambientes en que vivimos, trabajamos o jugamos. Para la mayoría de las personas y la mayor parte del tiempo, el contacto con estas moléculas no estimula la inflamación ni inmunidad adaptativa. En estas circunstancias, el sistema inmunitario distingue entre lo que es peligroso y lo que no lo es.

Sin embargo, en algunas circunstancias, determinados tipos de moléculas innocuas estimulan una respuesta inmunitaria adaptativa que genera memoria inmunológica. En exposiciones ulteriores al antígeno inocuo la respuesta inmunitaria secundaria produce inflamación y daño tisular que en el mejor de los casos sólo consiste en irritación, y en el peor representa una amenaza para la vida. La persona se siente mal, como si estuviera combatiendo una infección, pero ésta no existe. Las reacciones excesivas innecesarias del sistema inmunitario a antígenos ambientales inofensivos se denominan **reacciones de hipersensibilidad** o **reacciones alérgicas**. Los antígenos ambientales que causan estas reacciones reciben el nombre de **alérgenos** (figura 14-1). Los alérgenos inducen un estado de hipersensibilidad o **alergia**, palabra esta última que proviene del griego para "reactividad alterada". **Atopia** es otra palabra derivada del griego que usan los alergólogos, la cual significa "fuera de lugar" o "peculiar". Los individuos atópicos tienen una predisposición genética a la alergia y 40% de las poblaciones caucásicas de Europa y Norteamérica son atópicas. Durante los 30 años previos, la incidencia de alergia se ha duplicado o triplicado, llegando a un punto en que 10 a 40% de los habitantes de los países desarrollados ahora son alérgicos a uno o más antígenos ambientales. Con esta impresionante tendencia, la profesión médica describe este fenómeno cada vez más como una epidemia de alergia, cada generación de niños desarrolla más alergias que sus padres.

Materiales inhalados



Polen de plantas

Heces de ácaros

Materiales inyectados

Veneno de insectos

Fármacos

Materiales ingeridos

Cacahuates

Mariscos

Materiales de contacto

Aceite vegetal

Metal

Figura 14-1 Causas frecuentes de reacciones de hipersensibilidad. Los materiales inhalados incluyen polen de plantas, caspa de animales domésticos, esporas de moho y proteínas en las heces de los ácaros del polvo. Los materiales inyectados incluyen veneno de insectos, vacunas, fármacos y proteínas terapéuticas como anticuerpos monoclonales. Los materiales ingeridos incluyen algunos alimentos y fármacos de administración oral. Los materiales con que se entra en contacto incluyen aceites de plantas, productos industriales de origen vegetal o sintético e iones metálicos, sobre todo níquel.

14-1 Diferentes mecanismos efectores causan cuatro tipos diferentes de reacción de hipersensibilidad

Todas las reacciones de hipersensibilidad son consecuencia de una respuesta inmunitaria adaptativa. Pueden agruparse en cuatro tipos conforme a los mecanismos efectores que median la reacción de hipersensibilidad (figura 14-2). Algunas sustancias antígenos (p. ej., la penicilina) causan diferentes tipos de reacciones de hipersensibilidad, dependiendo de las circunstancias en que se encuentren. Las **reacciones de hipersensibilidad tipo I** son desencadenadas por la interacción de un alérgeno con la IgE específica del alérgeno unida al receptor FcεRI de los mastocitos, basófilos y eosinófilos. Esta interacción hace que estas células se degranulen y liberen una mezcla potente de mediadores inflamatorios (véase la figura 14-2, primeros recuadros). Una reacción frecuente de hipersensibilidad tipo I es causada por inhalar antígenos particulados como los pólenes de plantas. Las reacciones tipo I tienen efectos de gravedad variable, que van desde secreción nasal hasta dificultades respiratorias e incluso la muerte por asfixia. Las reacciones de hipersensibilidad tipo I también se denominan de **hipersensibilidad inmediata** porque ocurren inmediatamente después de exponerse al antígeno.

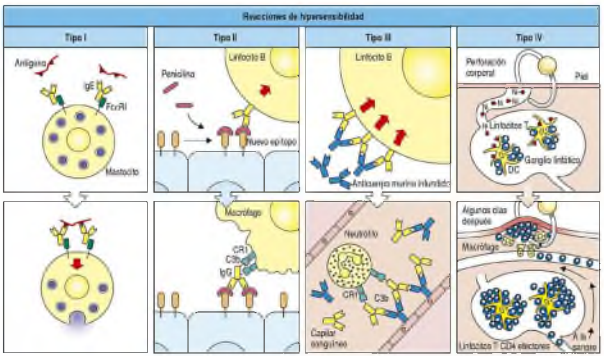


Figura 14-2 Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican en cuatro clases con base en el mecanismo efector que las causa. Las reacciones de hipersensibilidad tipo I se deben a la

interacción de alérgenos solubles con IgE específica que causa degranulación de los mastocitos (primeros recuadros). Las reacciones de hipersensibilidad tipo II están mediadas por anticuerpos IgG producidos contra nuevos epítopos de proteínas de superficie celular, causados por modificación química. Aquí se muestra el antibiótico penicilina que forma un nuevo epítopo al modificar a nivel químico una proteína de superficie celular humana (segundos recuadros). Las reacciones de hipersensibilidad tipo III son causadas por anticuerpos IgG producidos contra una proteína extraña soluble, como un anticuerpo monoclonal murino terapéutico, que forma complejos inmunitarios que se depositan en los tejidos y están sujetos a la fijación del complemento y el ataque de los fagocitos (terceros recuadros). La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad tipo IV se deben a que los linfocitos T CD4 responden ya sea a epítopos de las proteínas extrañas o a péptidos derivados de proteínas humanas químicamente modificadas, como los péptidos modificados para níquel que se muestran aquí, presentados por moléculas MHC clase II (cuartos recuadros).

Las **reacciones de hipersensibilidad tipo II** son causadas por una respuesta de IgG a pequeñas moléculas con reactividad química que tienen unión covalente con la superficie exterior de las células. La reacción química modifica las estructuras de los componentes de la superficie celular humana, que ahora el sistema inmunitario percibe como antígenos extraños. Los linfocitos B se estimulan para elaborar antígenos IgG contra los nuevos epítopos. Al unirse con sus antígenos específicos de superficie celular, los anticuerpos hacen que las células humanas modificadas sean sujeto de activación del complemento y fagocitosis. El resultado ulterior es un tejido inflamado y dañado. La penicilina es un ejemplo de una pequeña molécula reactiva que induce reacciones de hipersensibilidad tipo II en una fracción de pacientes a quienes se les prescribe este antibiótico (véase la figura 14-2, segundos recuadros).

Las **reacciones de hipersensibilidad tipo III** se deben a pequeños depósitos de inmunocomplejos solubles de antígenos e IgG específica en las paredes de vasos sanguíneos pequeños o los alvéolos pulmonares. En estos sitios, los inmunocomplejos activan complemento e inician una respuesta inflamatoria que daña el tejido, afectando su función fisiológica. Cuando con fines terapéuticos se administran a pacientes anticuerpos u otras proteínas derivadas de especies animales distintas del ser humano, las reacciones de hipersensibilidad tipo III son un efecto secundario potencial (véase la figura 14-2, terceros recuadros). Por ejemplo, algunos diabéticos a quienes se les inyectaba en forma regular insulina bovina o porcina desarrollaron hipersensibilidad tipo III a la insulina. Por este motivo, los diabéticos se tratan ahora sobre todo con insulina humana sintética.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I, II o III son todas causadas por

anticuerpos. En contraste, las **reacciones de hipersensibilidad tipo IV** son causadas por los productos de linfocitos T efectores específicos de antígeno y en la mayoría de los casos linfocitos T_H1 CD4 (véase la figura 14-2, cuartos recuadros). Por ejemplo, el exantema cutáneo ampular, rojo y pruriginoso que caracteriza a la alergia por níquel se debe a una infiltración de los linfocitos T_H1 CD4. Cuando la piel entra en contacto con el níquel en objetos como joyería, monedas y hebillas de cinturones, pequeñas cantidades del metal permean la piel y los iones bivalentes del níquel son queladas por los residuos de histidina en las proteínas humanas. Los péptidos que contienen los residuos quelados con níquel son presentados por las moléculas HLA clase II y reconocidos como extraños por los linfocitos T CD4 que responden al atacar cualquier área de la piel que entra en contacto con este metal. Algunas reacciones de hipersensibilidad tipo IV se deben a los linfocitos T CD8, siendo un ejemplo la reacción alérgica a la hiedra venenosa. Cuando se tocan las hojas de la planta, una sustancia oleosa conocida como pentadecacatol permea la piel y provoca una reacción química con las proteínas humanas. La degradación de estas proteínas produce péptidos anormales que son presentados por las moléculas HLA clase I y estimula una respuesta citotóxica de linfocitos T CD8 que ataca ferozmente aquellas áreas de la piel que entran en contacto con la planta.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV también se conocen como **hipersensibilidad de tipo retrasado (DTH)** debido a que sólo son aparentes 1 a 3 días después de la exposición al alérgeno. En contraste, los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad tipo II y III habitualmente se perciben en cuestión de horas de la exposición al alérgeno. Las hipersensibilidades tipo I son únicas para las enfermedades alérgicas, en tanto que las reacciones equivalentes a las hipersensibilidades tipo II, III y IV ocurren en enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, así como en trasplantes de tejidos y órganos. Por este motivo, el resto de este capítulo se concentra en la alergia mediada por IgE; las otras hipersensibilidades se examinarán en los siguientes dos capítulos.

Mecanismos compartidos de inmunidad y alergia

La función fisiológica de la IgE es actuar con los mastocitos, basófilos y eosinófilos para controlar la infestación del cuerpo humano por organismos multicelulares parasitarios, de los cuales los helmintos son los principales causales (véase la sección 10-16). La IgE específica del parásito elaborada en la respuesta primaria (sensibilización) se une a los receptores Fc en los mastocitos. En la exposición subsecuente al parásito, el enlace cruzado mediado por antígeno de IgE estimula la degranulación de mastocitos y activa las reacciones inflamatorias y físicas que reducen la carga parasitaria (véase la figura 9-19, p. 249). En los países desarrollados, donde los parásitos humanos comunes se han erradicado, los mismos mecanismos efectores de reconocimiento y función tienen una propensión a ser dirigidos a los antígenos proteínicos derivados de plantas y animales comunes que no representan una amenaza directa a la salud. La exposición al antígeno induce una respuesta inmunitaria que no confiere un beneficio pero produce la alteración y destrucción tisulares típicas de la respuesta inmunitaria inflamatoria a una infección aguda. En esta situación, la IgE, los mastocitos y los basófilos son la causa de una enfermedad alérgica que produce inmunopatología siempre que un individuo alérgico encuentre al antígeno. Esta parte del capítulo examina los mecanismos compartidos mediados por IgE que controlan a los parásitos y provocan enfermedades alérgicas.

14-2 Las respuestas inmunitarias mediadas por IgE defienden al cuerpo contra parásitos multicelulares

La IgE es fundamental para el grupo T_H2 de inmunidad adaptativa que está dedicado a defender el cuerpo humano contra los helmintos y otros animales multicelulares parasitarios (figura 14-3). Estos parásitos no suelen multiplicarse en el cuerpo humano al igual que otros patógenos, sino que en lugar de ello lo usan de forma temporal para una parte de su ciclo de vida. Los parásitos multicelulares (metazoarios) son biológica y químicamente mucho más similares a los humanos que los patógenos bacterianos, micóticos, virales y protozoarios. En consecuencia, son inherentemente menos antigénicos y los antígenos que provocan una respuesta inmunitaria son el resultado de las diferencias de secuencia en las proteínas parasitarias que tienen contrapartes en otras especies, lo que incluye humanos. Un reto ulterior es que los parásitos no son exterminados con facilidad por los macrófagos o los neutrófilos, pues son demasiado grandes para ser fagocitados. La estrategia alternativa que evolucionó es expulsar a los parásitos del cuerpo mediante fuerza física. Esto se logra mediante los mecanismos familiares de toser, estornudar, sonarse la nariz, vomitar, diarrea, rascado inducido por prurito y aumento del flujo de moco. La respuesta inmunitaria a los parásitos que produce estos efectos ocurre sobre todo en los tejidos de la mucosa e implica a linfocitos T_H2 que ayudan a los linfocitos B a cambiar a la síntesis de IgE. La IgE específica del parásito se usa para activar a los basófilos, eosinófilos y mastocitos, proporcionando a estas células inflamatorias receptores de antígeno específico que les permite responder a antígenos parasitarios específicos. Al trabajar juntas, estas células producen las reacciones inflamatorias que ocurren cuando el antígeno que se une a IgE induce una degranulación mastocítica. Esta respuesta desaloja a los parásitos incrustados de los tejidos y los expulsa del huésped humano. Estos mecanismos rara vez erradican al parásito del cuerpo, pero reducen tanto su población como la gravedad de la enfermedad que causa.

Componentes de una respuesta inmunitaria adaptativa típica contra helmintos	
Linfocitos T	Linfocitos T_H2 CD4
Citocinas	IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13
Anticuerpos	IgE, IgG1, IgG4
Células efectoras	Poblaciones expandidas de eosinófilos, basófilos y mastocitos

Figura 14-3 Componentes celulares y moleculares clave que contribuyen al grupo T_H2 de la inmunidad adaptativa.

En países tropicales, las infecciones parasitarias son endémicas; más de 1.5 mil millones de personas a nivel mundial están fuerte y persistentemente infestados con helmintos (figura 14-4). Una característica universal de las infestaciones por helmintos es la estimulación de respuestas tipo T_H2 CD4 que producen concentraciones elevadas de eosinófilos en sangre y mastocitos en los tejidos. La IgE es heterogénea y sólo puede mostrarse que una pequeña fracción de las moléculas IgE es específica para el parásito. Esta observación condujo a la idea que las infecciones parasitarias inducen una activación policlonal de linfocitos B productores de IgE que no está impulsada de forma específica al antígeno. De forma alternativa, es posible que la respuesta sea impulsada por antígeno, pero que la afinidad de la mayoría de los anticuerpos IgE está por debajo del límite de detección de los métodos usados. Este debate aún está por resolverse. A pesar de tener una abundancia relativa y una variedad de IgE en sus sistemas, las personas con infecciones por helmintos rara vez se ven afectadas por una enfermedad alérgica.

Figura 14-4 Distribución de enfermedades parasitarias a nivel mundial. El sombreado rojo indica países en que más de cinco enfermedades parasitarias son endémicas.

14-3 Los anticuerpos IgE surgen en periodos tempranos y tardíos en la respuesta inmunitaria primaria

En la respuesta primaria a un antígeno, la IgM se cambia primero ya sea a IgG o a IgE. La mayoría de los linfocitos B que responden se cambian a IgG3 y la minoría cambia a IgE. Los linfocitos B que cambian a IgE rápidamente dejan el centro germinal para convertirse en plasmocitos, de modo que la IgE que producen en esta etapa temprana de la respuesta inmunitaria tiene pocas o ningunas mutaciones somáticas y afinidad baja o indetectable para antígeno. El cambio a los cuatro isotipos de IgG ocurre en el mismo orden en que los genes de región C están ubicados en el locus de la cadena pesada (figura 14-5). IgG3 es la primera, seguida por IgG1, IgG2 y por último IgG4. Este orden se correlaciona con una mayor duración de la reacción de centro terminal, aumentando la acumulación de mutaciones somáticas, así como la afinidad del anticuerpo. En la figura 14-6, las diferencias en hipermutación entre IgE y los cuatro subtipos de IgG se comparan para 10 individuos hiperalérgicos. Para poder aumentar la mutación, los diferentes isotipos son: IgE, IgG3 < IgG1 ~ IgG2 < IgG4. La fase temprana de la respuesta inmunitaria adaptativa involucra IgM, IgE e IgG3, que tienen una vida corta (véase la figura 4-29, p.103) y entre ellas favorecen las funciones efectoras inflamatorias de fijación del complemento, degranulación de mastocitos y fagocitosis (figura 9-11, p. 249). En la respuesta inmunitaria adaptativa tardía, estos isotipos dan lugar a IgG1, IgG2, e IgG4, que son longevos, cada vez menos inflamatorios y favorecen la formación de complejos inmunitarios. IgG4 es el último isotipo de IgG en elaborarse; su síntesis se ve favorecida por la persistencia del antígeno, como ocurre en las infecciones parasitarias. IgG4 no puede fijar complemento y se une de forma preferencial por el receptor inhibitorio. Cuando las moléculas IgG4 adquieren grupos Fab de diferentes especificidades (véase la figura 4-35, p. 107), pueden formar enlaces cruzados de diferentes antígenos en complejos inmunitarios. Debido a que los anticuerpos IgG4 tienen la mayor afinidad de todos los isotipos IgG, pueden formar una unión estrecha con un antígeno con sólo uno de sus grupos Fab, lo que impulsa el enlace cruzado. Cuando un complejo inmunitario contiene IgG unido a un receptor de activación Fcγ e IgG4 unido a FcγRIIB de inhibición, las señales de inhibición desencadenadas por IgG4 superan las señales de activación desencadenadas por IgG1 y hacen aún más lenta la respuesta inmunitaria

(figura 14-7). La IgG4 sérica está elevada en las infecciones crónicas por helmintos y otros parásitos. Algunos linfocitos B que elaboran IgG de alta afinidad, sobre todo IgG4, pueden cambiar a IgE a una etapa tardía en la reacción del centro germinal. Esto produce plasmocitos que secretan anticuerpos IgE con una alta afinidad para antígenos, que se usan para armar a los mastocitos, basófilos y eosinófilos activados.

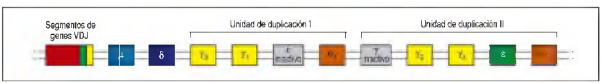
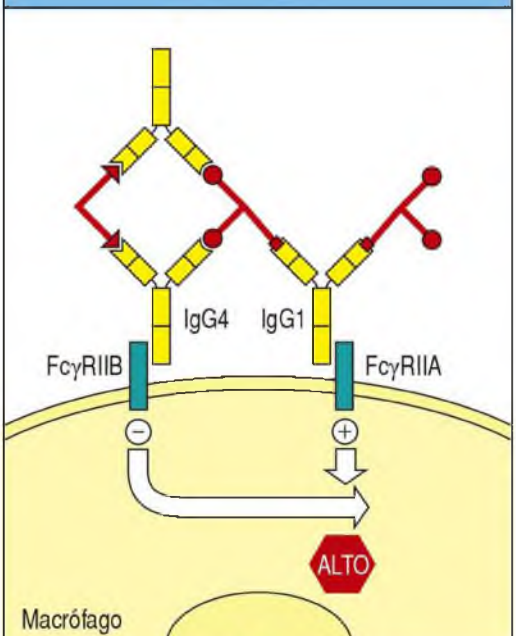


Figura 14-5 Organización de los genes de región C de cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma humano 14. Corriente debajo de los segmentos V, D y J hay nueve genes de región C y dos seudogenes inactivos. Después de los genes μ y δ hay dos unidades duplicadas, cada una de las cuales contiene genes γ, ε, y α o seudogenes. Los genes en la unidad de duplicación 1 codifican isotipos de inmunoglobulina que tienen una naturaleza más inflamatoria, en tanto que los isotipos codificados en la unidad de duplicación 2 están más relacionados con la inmunidad T_H2 no inflamatoria.

Isotipo de anticuerpo	Media de mutaciones somáticas en la región V de la cadena pesada
IgE	12
IgG3	18
IgG1	21
IgG2	22
IgG4	27

Figura 14-6 Niveles de mutación somática en IgE y los cuatro isotipos IgG. Resumen de los datos de Wang et al. (2014) *PLoS ONE* 9:e89730, que analizó ~6000 diferentes IgE y una cantidad equivalente de secuencias IgG de 10 individuos con alergias graves mediadas por IgE.

Un complejo inmunitario que contiene IgG4 unido a FcγRIIB de inhibición e IgG1 unida a FcγRIIA



Las señales inhibitorias avasallan a las señales de activación y el macrófago no secreta citocinas inflamatorias

Figura 14-7 Inhibición de FcγRIIA de activación mediante FcγRIIB de inhibición. IgG1 une epítopos idénticos con sus grupos Fab, en tanto que IgG4 puede tener dos grupos Fab diferentes que unen diferentes epítopos.

14-4 La alergia es prevalente en países donde se han eliminado las infecciones parasitarias

La epidemia de alergia afecta a poblaciones de los países desarrollados, donde las infecciones parasitarias son raras y suelen diagnosticarse sólo en visitantes, inmigrantes o turistas que regresan de países tropicales. Sin embargo, las alergias son un fenómeno reciente en los países desarrollados y su ocurrencia en los últimos 150 años se correlaciona con la sanitación de los suministros de agua y alimentos, aumento de la higiene personal, avances médicos y eliminación de animales y ambientes que producen enfermedades parasitarias. Sin la presencia de helmintos y otros parásitos en el cuerpo humano, la inmunidad mediada por IgE ha perdido su sustrato natural y el enfoque de la atención. Como consecuencia de la alteración ecológica, el grupo T_H2 de inmunidad es más susceptible a desarrollarse sin una guía, en la que poderosas fuerzas ya no se usan en las infecciones parasitarias, sino que se dirigen cada vez más a antígenos ambientales innocuos. En las poblaciones humanas hay, por tanto, una correlación inversa entre la incidencia de las infecciones parasitarias y la de la enfermedad alérgica.

El que esta relación sea una de causa y efecto fue propuesta por vez primera en 1989, en la hipótesis de higiene. Ésta propuso que la epidemia de alergias se debía a una mejor higiene, a la vacunación diseminada para prevenir infecciones, y al mayor uso de antibióticos para poner fin a las infecciones (figura 14-8). A medida que los niños se exponen a menos infecciones, y además más leves, que las experimentadas por sus padres, los sistemas inmunitarios de los niños se encuentran mal preparados, con poco uso y con un control menos cuidadoso. En otras palabras, una falta de práctica para tratar con las infecciones del mundo real llevó a una propensión cada vez mayor para percibir peligros en lugares donde éste no existe. Los datos epidemiológicos que se han acumulado en los 25 años transcurridos desde que se propuso la hipótesis de la higiene fueron todos consistentes con que la epidemia de alergia es una consecuencia no anticipada y no deseada de la eliminación exitosa de las enfermedades parasitarias infecciosas. Con este conocimiento, hoy se estudian infecciones deliberadas y controladas con helmintos como tratamientos potenciales para enfermedades alérgicas graves.

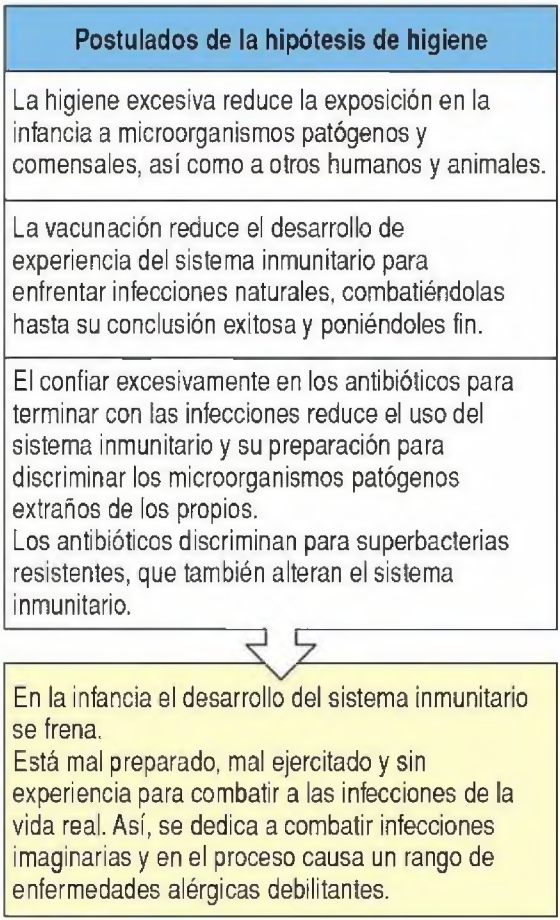


Figura 14-8 Postulados de la hipótesis de higiene.

14-5 IgE tiene propiedades distintivas que contrastan con las de la IgG

IgE e IgG comparten un ancestro común del que ambas se han alejado en cuanto a estructura y función. IgE es diferente de IgG y otros isotipos de anticuerpos en varias características importantes. Una es que IgE no es conservada por la sangre, sino que en lugar de ello se concentra en los tejidos, donde se une a **FcεRI**, el receptor de IgE de alta afinidad en los mastocitos (véase la sección 9-13). Este receptor es un tetrámero de una unidad que comprende una cadena α que une la IgE y tres cadenas de señalización (una cadena β y dos γ) que activan el mastocito cuando el antígeno forma un enlace cruzado con IgE (figura 14-9).

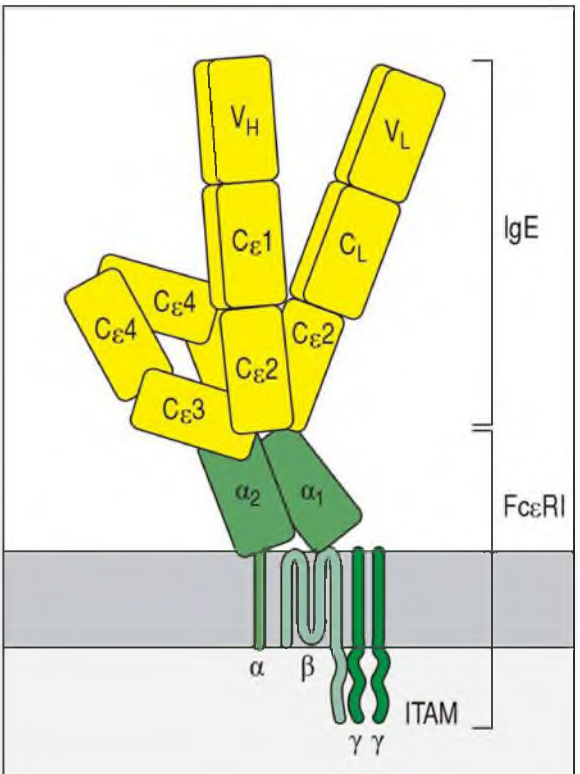


Figura 14-9 Estructura de IgE unida a FcεRI.

Una segunda característica importante de IgE es que su estructura tridimensional difiere en gran medida de la de IgG. Aunque ambos isotipos

consisten de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, IgG tiene una estructura simétrica y extendida en forma de Y, en tanto que IgE tiene una estructura asimétrica, curva, "similar a un camarón" en que las terminales amino y carboxi de la cadena pesada están a la mitad de distancia de lo esperado para una estructura extendida en forma de Y (véase la figura 14-9). La fuente de esta diferencia es el dominio Cε2, que no tiene equivalente en IgG y remplaza a la bisagra flexible de IgG con una estructura más rígida. Los grupos Fab de IgE tienen menos libertad de movimiento para capturar antígenos que sus contrapartes IgG. La unión de IgE a FcεRI involucra a uno de los dominios Cε3 de IgE y los dos dominios extracelulares tipo Ig de la cadena α del receptor. La superficie de interacción es predominantemente hidrófoba, lo que da a la interacción una afinidad que es mucho mayor (Kd $\approx 10^{10}$–10^{11} M^{-1}) que la de cualquier otro receptor Fc y es en esencia irreversible. A diferencia de todas las demás inmunoglobulinas, IgE se une a su receptor de alta afinidad en ausencia de un antígeno, y al hacerlo la molécula IgE se dobla aún más. Esta conformación permite que los sitios de unión a antígeno se proyecten de la superficie de los mastocitos y se encuentren en sitios ventajosos para capturar antígenos (véase la figura 14-9).

La forma de FcεRI expresado por los mastocitos también se expresa de forma constitutiva por los basófilos. Estas células circulantes, que entran a los tejidos inflamados para funcionar, tienen muchas propiedades en común con los mastocitos sedentarios. Una segunda forma de FcεRI, un trímero de unidades que abarcan una cadena α y dos γ, se expresa por un número de tipos celulares después de su activación por citocinas. Entre estas células se encuentran los eosinófilos, los monocitos y las células de músculo liso, así como las plaquetas.

14-6 IgE y FcεRI proporcionan a cada mastocito una diversidad de receptores específicos de antígenos

Después de que la respuesta IgE primaria ha cedido y se ha eliminado al antígeno por los medios habituales, todas las moléculas IgE específicas de antígeno que no encontraron al antígeno se unen por sus regiones Fc a FcεRI en los mastocitos tisulares. Debido a que los mastocitos son longevos, en tanto que los basófilos tienen una vida breve, sólo los mastocitos mantienen un depósito de IgE específica del antígeno. Este depósito representa una memoria de la respuesta inmunitaria primaria. La fuerza de la interacción entre IgE y FcεRI es tal que las moléculas FcεRI de los mastocitos tisulares se saturan con IgE de varias especificidades para el antígeno. Este recubrimiento de IgE proporciona a los mastocitos diversos receptores de antígeno. Esta es otra situación en que las tácticas de la inmunidad innata y adaptativa se han combinado (véase el capítulo 12). A diferencia de los linfocitos B, que están comprometidos para elaborar anticuerpos de una sola especificidad, los mastocitos adquieren de forma activa una diversidad de IgE con diferentes especificidades (figura 14-10). Esto recuerda los receptores múltiples y diversos para patógenos usados por los macrófagos, células dendríticas y células NK de la inmunidad innata. Esto hace a los mastocitos más versátiles que otros linfocitos B debido a que pueden responder a diversos antígenos, que pueden ser de estructura y origen biológico diversos. Los mastocitos también son más rápidos y más eficaces para responder a un antígeno que los linfocitos B. En ausencia de un antígeno, el mastocito está cargado con gránulos que contienen mediadores inflamatorios. Cuando un antígeno se encuentra por segunda vez se une a los receptores y activa a las células para secretar sus mediadores inflamatorios (figura 14-11). Esta degranulación inicial, que ocurre inmediatamente después de que IgE se une al antígeno, va seguida por la síntesis inducida de un rango más amplio de mediadores inflamatorios.

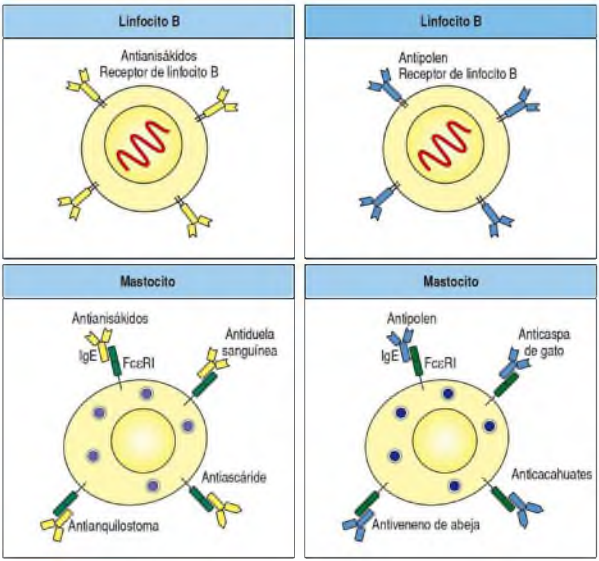


Figura 14-10 Comparación de la diversidad de receptores de antígeno específicos de parásito o específicos de alérgeno en un linfocito B y un mastocito. Los linfocitos B con cambio de isotipos están programados para producir un tipo de molécula IgE que es específica para un solo antígeno o alérgeno (recuadros superiores). En contraste, un mastocito adquiere de forma pasiva moléculas de IgE con especificidades diferentes y se producen por linfocitos B diferentes, que se unen al receptor Fc de superficie celular para IgE, FcεRI (recuadros inferiores). Un mastocito despliega alrededor de medio millón de moléculas FcεRI en su superficie y por tanto puede estar armado con una variedad de IgE diferentes con alta densidad. En comparación, un linfocito B sólo tiene 50,000–100,000 receptores de linfocitos B. Los recuadros a la izquierda presentan IgE anti-helmintos en africanos infestados con helmintos. Los recuadros a la derecha presentan IgE antialergénicos en europeos que sufren alergias.

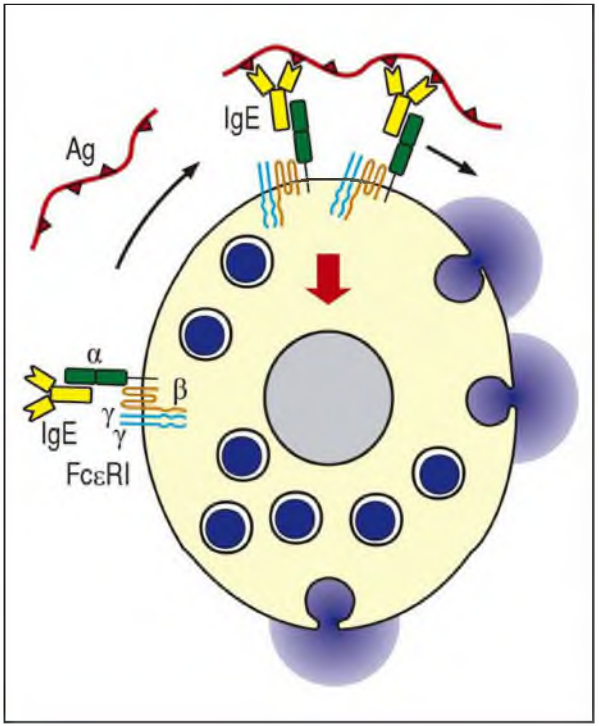


Figura 14-11 La formación de enlaces cruzados de FcεRI de la superficie de los mastocitos con antígeno e IgE causa la activación y degranulación de los mastocitos. El receptor de IgE de alta afinidad (FcεRI) de la superficie de mastocitos, basófilos y eosinófilos activados se forma con una cadena α, una cadena β y dos cadenas γ. El sitio de unión para IgE está formado por los dos dominios tipo inmunoglobulina intracelulares de la cadena α. La cadena β y las dos cadenas γ con enlace disulfuro son en gran medida intracelulares y contribuyen a la señalización. Cuando lo receptores forman enlaces cruzados con antígeno e IgE en la superficie de un mastocito, se transmite una señal que causa la liberación de gránulos preformados (en púrpura) los cuales contienen histamina y otros mediadores inflamatorios.

14-7 FcεRII es un receptor de baja afinidad para las regiones Fc de IgE que regula la producción de IgE por los linfocitos B

En tanto que FcεRI participa en la mediación de las funciones efectoras de IgE, un segundo receptor Fcε de activación tiene varias funciones en la producción de IgE y en el mantenimiento en la circulación. Éste es **FcεRII** (CD23), que tiene una estructura y propiedades funcionales bastante distintas de las de FcεRI (figura 14-12). Los dos receptores se unen a sitios topográficamente separados en las regiones Fc de IgE pero no pueden unirse al mismo tiempo a la misma molécula IgE porque la conformación de la región Fc de IgE que permite la unión a FcεRII no tiene afinidad para FcεRI, y viceversa. FcεRII es un homotrímero del polipéptido CD23, que tiene un dominio tipo C similar a lectina en un tallo extendido (véase la figura 14-12). El trímero semeja a un pequeño ramo de flores en que cada dominio del sitio de unión es una flor distinta, los tres tallos se oligomerizan y los dominios citoplásmicos involucran a las moléculas de señalización. Cada uno de los tres polipéptidos CD23 se une con baja afinidad a una molécula IgE diferente. Por este motivo, FcεRII se denomina el receptor IgE de baja afinidad, en contraste con FcεRI de alta afinidad. Sin embargo, cuando dos o tres de los sitios de unión en FcεRII son ocupados por complejos inmunitarios de IgE y antígeno, la avidez es mucho mayor que la afinidad y la fuerza de unión se aproxima a la de FcεRI.

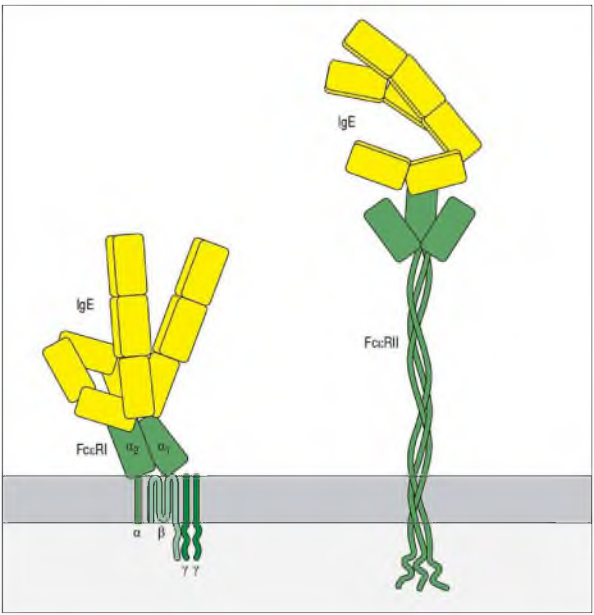


Figura 14-12 Comparación de la estructura de FcεRI y FcεRII. FcεRI está compuesto de un solo polipéptido de unión a IgE (la cadena α) que se relaciona con un complejo de cadenas polipeptídicas de señalización (las cadenas β y γ). FcεRII es un trímero de uno de los polipéptidos que contiene tanto un dominio de unión IgE extracelular como un dominio de transducción de señal intracelular.

FcεRII funciona como un receptor de superficie celular y un receptor soluble para IgE y también es un receptor para complejos inmunitarios de antígeno con IgE. Una proteasa de superficie celular llamada ADAM10 puede escindir al polipéptido CD23 en diferentes sitios para producir ya sea formas monoméricas o triméricas de CD23 soluble. ADAM10 pertenece a una familia de proteínas que se denominan de forma colectiva

sheddasas (o "mudasas"), debido a que permiten a las células mudar a formas solubles sus proteínas de membrana. Las formas solubles de FcεRII tienen actividades similares a la citocina, ya que actúan de forma autocrina o paracrina. Sus efectos potenciales son amplios debido a que FcεRII se expresa por linfocitos B y por las células con las que interactúa, lo que incluye linfocitos T, monocitos, células dendríticas foliculares y células del estroma de la médula ósea. Además de su sitio de unión para IgE, FcεRII tiene sitios que se unen al correceptor de linfocitos B (CR2), moléculas MHC clases II e integrinas.

Cuando un linfocito B en una reacción de centro germinal se compromete a la síntesis de IgE, comienza a producir y después a mudar FcεRII. En ausencia de un antígeno se forma un complejo en la superficie del linfocito B en que FcεRII soluble interactúa tanto con el receptor de linfocito B (IgE de superficie) como con el correceptor de linfocito B. La forma trimérica de FcεRII soluble genera una señalización sinérgica que promueve la diferenciación del linfocito B en un plasmocito secretor de IgE (figura 14-13), en tanto que la forma monomérica de FcεRII soluble inhibe esta diferenciación.

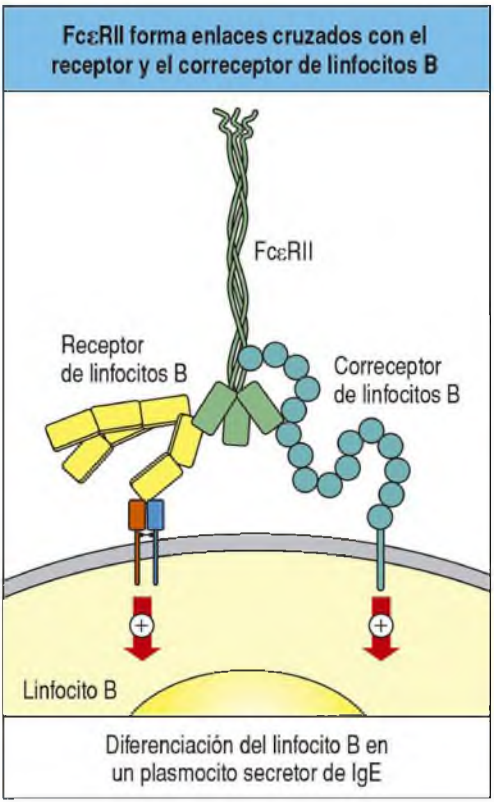


Figura 14-13 FcεRII forma enlaces cruzados con el receptor de linfocitos B y el correceptor de linfocitos B para estimular la producción de IgE.

Dado que FcεRII funciona en una forma trimérica soluble, es

absolutamente fundamental que FcεRI y FcεRII no puedan unirse al mismo tiempo para la misma molécula IgE. Si esto fuera posible, FcεRII trimérico soluble podría activar mastocitos y basófilos en ausencia de antígeno mediante el enlace cruzado de las moléculas IgE unidas a FcεRI.

14-8 Tratamiento de la enfermedad alérgica con un anticuerpo monoclonal específico de IgE

En la última década, una IgG monoclonal humanizada de alta afinidad, que es específica para IgE humana (omalizumab), ha mostrado que alivia los síntomas del asma y una gama de trastornos alérgicos. La característica clave del anticuerpo es que su epítopo blanco corresponde al sitio en IgE unido por FcεRI. Esto otorga a omalizumab dos importantes propiedades. La primera es que une IgE soluble y evita que se una a FcεRI en la superficie de los mastocitos, basófilos y eosinófilos activados. Esto evita que la interacción de antígenos y alérgenos con IgE específica activen estas células inflamatorias. La segunda propiedad es que omalizumab no puede unirse a la IgE que ya se ha unido a FcεRI en la superficie celular. Esto significa que el anticuerpo terapéutico no puede actuar como un alérgeno sustituto y formar un enlace cruzado con dos moléculas IgE unidas a FcεRI, con lo que activa las células inflamatorias y exacerba la enfermedad (figura 14-14). Un beneficio adicional es que la IgE unida a omalizumab es incapaz de unirse con FcεRII, lo que suprime aún más la funcionalidad de IgE. La unión reducida de IgE a los dos receptores de IgE inhibe las respuestas alérgicas mediadas por IgE y también conduce a una expresión reducida de FcεRI en la superficie de los mastocitos y los basófilos.

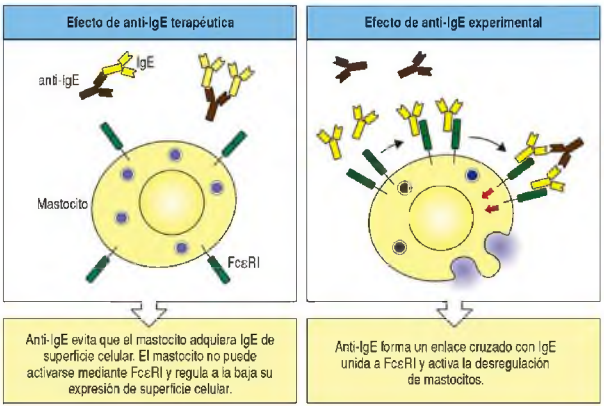


Figura 14-14 Aplicación terapéutica de anticuerpo anti-IgE monoclonal. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal usado en la práctica clínica para reducir los síntomas de enfermedades alérgicas mediadas por IgE, como el asma. Al unirse a IgE, omalizumab cubre el sitio en el que IgE se une a FcεRI en los mastocitos, basófilos y eosinófilos (recuadro izquierdo). El anticuerpo evita de este modo que IgE arme a estas células efectoras y les permita responder a los antígenos y alérgenos que han estimulado la producción de IgE específica. Cuando se propuso por primera vez, el uso de anti-IgE como un tratamiento para la enfermedad alérgica se recibió con preocupación y escepticismo. Estas reacciones negativas se fundaron en el conocimiento de que los anticuerpos anti-IgE se usaban de forma sistemática en experimentos de laboratorio para activar la degranulación de mastocitos mediante el enlace cruzado de moléculas IgE unidas a FcεRI de mastocitos (recuadro derecho). Los anticuerpos anti-IgE experimentales que activan a los mastocitos se unen a epítopos en IgE que están alejados del sitio de unión para FcεRI, en tanto que el anticuerpo terapéutico cubre el sitio de unión para FcεRI.

El estudio de pacientes que reciben tratamiento anti-IgE ha conducido a una perspectiva biológica y clínica detallada de las funciones de IgE. Después de 10 años de tratamiento anti-IgE, no se ha observado ninguna susceptibilidad a la infección o a otras enfermedades, lo que demuestra que las personas que viven en países desarrollados no dependen de la IgE para tener protección inmunitaria. Ésta es evidencia de apoyo adicional sobre la importancia y especialización de la inmunidad mediada por IgE en la defensa contra helmintos y otros parásitos. En la clínica, el éxito o fracaso del tratamiento anti-IgE está ayudando a los médicos a distinguir entre el asma debido a alergia mediada por IgE y aquella debida a otras causas.

14-9 Los mastocitos dan protección y mantenimiento a los tejidos en que viven

Los mastocitos residen en los tejidos de la mucosa y epitelio que recubren las superficies del cuerpo. Presentes en todos los tejidos vascularizados, excepto el sistema nervioso central y la retina, los mastocitos sirven para mantener la integridad del tejido donde residen, alertar al sistema inmunitario sobre los traumatismos e infecciones locales y facilitar la reparación del daño causado por una infección o las heridas. Desde el punto de vista morfológico, la característica definitoria del mastocito es su citoplasma, que contiene 50 a 200 gránulos grandes los cuales incluyen mediadores inflamatorios. Sus nombres **mastocito** y **célula cebada** provienen del alemán *Mastzellen,* que significa "células cebadas" o "células bien alimentadas"; éste es el aspecto que tienen al microscopio (figura 14-15). Los gránulos del mastocito contienen principalmente histamina, heparina, factor α de necrosis tumoral (TNF-α), sulfato de condroitina, proteasas neutras y otras enzimas degradadoras y mediadores inflamatorios. La heparina, un proteoglucano ácido, es responsable en gran medida de la tinción característica de los gránulos del mastocito con colorantes básicos.

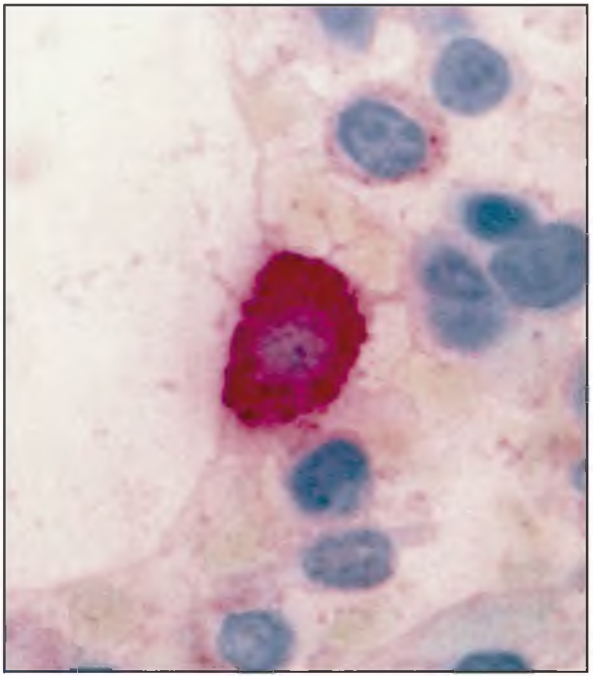


Figura 14-15 Microfotografía óptica de un mastocito teñido con colorante para la proteasa quimasa de los gránulos a fin de mostrar los numerosos gránulos que llenan su citoplasma. El mastocito está en el centro de la imagen: su núcleo está teñido de rosa y los gránulos citoplásmicos de rojo. Amplificación x 1 000. Micrografía cortesía de D. Friend.

Aunque los mastocitos se conocen principalmente por sus efectos destructivos en reacciones alérgicas mediadas por IgE, también reaccionan de manera constructiva a una gama mucho más amplia de estímulos. Además de expresar FcεRI, los mastocitos expresan receptores tipo Toll y

receptores de Fc para IgA e gG. Así, los mastocitos pueden contribuir tanto a las respuestas innatas como a las adaptativas contra la infección. Mientras que la activación mediada por IgE de mastocitos vía FcεRI se limita a la degranulación y la síntesis de pequeños mediadores inflamatorios conocidos como eicosanoides, la señalización a través de otros receptores induce la producción y secreción de citocinas que convocan neutrófilos, eosinófilos y linfocitos T efectores al tejido infectado, y también induce la secreción de factores de crecimiento que promueven la reparación del daño tisular. De este modo, los mastocitos pueden moldear su respuesta de citocinas conforme al tipo de patógeno infectante (figura 14-16).

Clase de producto	Producto	Efectos biológicos
Enzima	Triptasa, quimasa, catepsina G, carboxipeptidasa	Remodelación de la matriz de tejido conjuntivo
Mediador tóxico	Histamina, heparina	Tóxico para parásitos. Incrementa la permeabilidad vascular Causa contracción del músculo liso
Citocina	TNF-α (parte se almacena formado en gránulos)	Promueve la inflamación, estimula la producción de citocinas en muchos tipos celulares, activa el endotelio
Quimiocina	IL-4, IL-13	Estimula y amplifica la respuesta de linfocitos T_H2
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Promueve la producción y activación de eosinófilos
	CCL3	Atrae monocitos, macrófagos y neutrófilos
Mediador lipídico	Leucotrienos C_4, D_4 y E_4	Causa la contracción del músculo liso. Incrementa la permeabilidad vascular. Causa la secreción de moco
	Factor activador de plaquetas	Atrae leucocitos. Amplifica la producción de mediadores lipídicos. Activa neutrófilos, eosinófilos y plaquetas

Figura 14-16 Moléculas efectoras liberadas por la degranulación de mastocitos. Los cuadros en rojo muestran las moléculas (proteasas, histamina, heparina y TNF-α) que están preempacadas en gránulos y se liberan de inmediato cuando el mastocito es estimulado por la unión de antígeno. El TNF-α también se sintetiza después de la activación del mastocito. Las moléculas en los cuadros blancos se sintetizan y se liberan sólo como consecuencia de la activación del mastocito

Se han identificado dos tipos de mastocitos humanos que se distinguen por su ubicación y el tipo de proteasa que producen: un **mastocito mucoso**,

que produce la proteasa triptasa, y un **mastocito de tejido conjuntivo**, que produce quimiotriptasa. En pacientes con inmunodeficiencias de linfocitos T sólo se encuentran mastocitos de tejido conjuntivo, lo cual indica que el desarrollo de los mastocitos mucosos depende de los linfocitos T efectores que pueblan las mucosas (Sección 10-4). Tal diferenciación específica de tejido de los mastocitos mucosos en el intestino probablemente especializa a estas células para estimular respuestas no inflamatorias contra la microbiota intestinal y respuestas mediadas por IgE contra parásitos intestinales.

14-10 Los mastocitos tisulares orquestan reacciones alérgicas mediadas por IgE a través de la liberación de mediadores inflamatorios

La activación de mastocitos ocurre en presencia de cualquier antígeno capaz de formar enlaces cruzados con las moléculas de IgE unidas a FcεRI en la superficie celular. Esto pueden lograrlo antígenos con epítopos repetitivos que forman enlaces cruzados con moléculas de IgE de la misma especificidad, o antígenos que poseen dos o más epítopos diferentes que forman enlaces cruzados con moléculas de IgE de diferentes especificidades. Una vez que los receptores de un mastocito han formado enlaces cruzados, la degranulación ocurre en pocos segundos, liberando los mediadores almacenados en el ambiente extracelular inmediato (figura 14-11).

Entre los mediadores destaca la histamina, una amina derivada del aminoácido histidina (figura 14-17). La histamina ejerce diversos efectos fisiológicos a través de tres tipos de receptor de histamina –H1, H2 y H3– que se han definido en diferentes tipos celulares. Las reacciones alérgicas agudas implican la unión de histamina al receptor H1 en células musculares cercanas y en células endoteliales de los vasos sanguíneos. La estimulación del receptor H1 en células endoteliales induce permeabilidad del vaso y la entrada de otras células y moléculas en el tejido que contiene el alérgeno, causando inflamación. Las células de músculo liso son inducidas a contraerse al unirse a histamina, la cual constriñe por ejemplo las vías respiratorias, y la histamina también actúa en los recubrimientos endoteliales de las mucosas para inducir una mayor secreción de moco. Todas estas acciones tienen diferentes efectos, dependiendo del tejido expuesto al alérgeno. Pueden inducirse estornudos, tos, sibilancias, vómito y diarrea en el transcurso de una reacción alérgica.

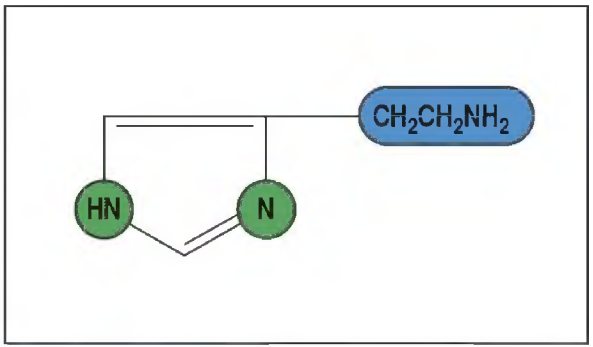


Figura 14-17 Estructura química de la histamina.

Otras moléculas que se liberan de los gránulos de los mastocitos son la quimotriptasa, triptasa y otras proteasas neutras que activan metaloproteasas en la matriz extracelular. De manera colectiva, estas enzimas degradan proteínas de la matriz extracelular. La acción de la histamina es complementada por la del TNF-α, otra citocina que también se libera de los gránulos de los mastocitos. El TNF-α activa células endoteliales, causando una mayor expresión de moléculas de adhesión, con lo que promueve la movilización de leucocitos desde la sangre hacia el tejido cada vez más inflamado (véase la figura 3-9, p. 54). Los mastocitos son únicos en su capacidad de almacenar TNF-α y liberarlo a demanda. Al principio de una reacción inflamatoria, los mastocitos suelen ser la fuente principal de esta citocina inflamatoria.

Además de los mediadores inflamatorios preformados contenidos en gránulos, los mastocitos sintetizan y secretan otros mediadores en respuesta a la activación (figura 14-16). Entre ellos se encuentran las quimiocinas, citocinas –IL-4 y más TNF-α– y eicosanoides. Estos últimos, que incluyen a las prostaglandinas y los leucotrienos, son lípidos que se sintetizan a partir de ácidos grasos (figura 14-18, recuadro superior). Todos estos mediadores actúan localmente dentro del área de tejido que rodea a los mastocitos activados. Los leucotrienos tienen actividades similares a

las de la histamina, pero son más de 100 veces más potentes en una base de molécula a molécula. Por tanto, los dos tipos de mediadores son complementarios. La histamina proporciona una respuesta rápida, mientras se producen los leucotrienos, más potentes. En las fases ulteriores de las reacciones alérgicas, los leucotrienos son responsables principalmente de inflamación, contracción del músculo liso, constricción de las vías respiratorias y secreción de moco desde el epitelio mucoso. Los mastocitos también secretan prostaglandina D2 (PGD2), que promueve la dilatación y el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y actúa también como quimioatrayente para los neutrófilos. El ácido acetilsalicílico reduce la inflamación al desactivar la prostaglandina sintasa, la primera enzima en la vía de la ciclooxigenasa. La desactivación es irreversible porque el ácido acetilsalicílico se une de modo covalente al sitio activo de la enzima (figura 14-18, recuadro inferior).

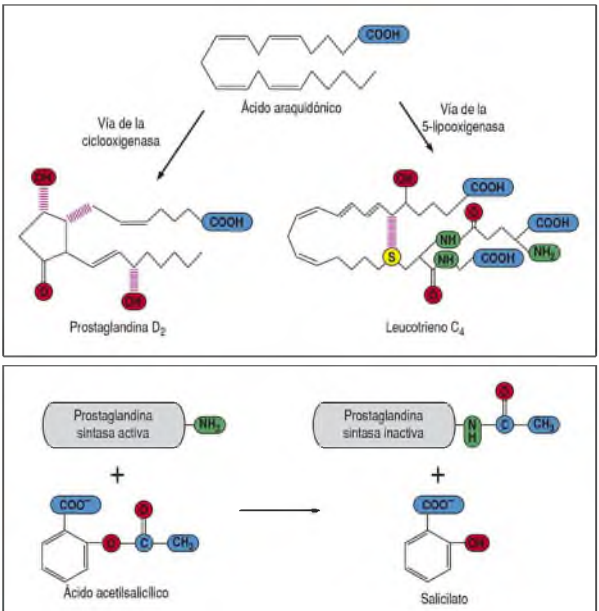


Figura 14-18 Los mastocitos sintetizan prostaglandinas y leucotrienos a partir del ácido araquidónico, por diferentes vías enzimáticas. El ácido araquidónico, un ácido graso insaturado, se emplea como sustrato para la vía de la ciclooxigenasa a fin de producir prostaglandinas, y como el sustrato para la vía de la 5-lipooxigenasa a fin de producir leucotrienos, como se muestra en el recuadro superior. El araquidonato mismo se genera a partir del ácido linolénico, uno de los ácidos grasos insaturados esenciales que deben proporcionarse en la alimentación porque no puede ser producido por las células humanas. El ácido acetilsalicílico impide la síntesis de prostaglandinas por la vía de la ciclooxigenasa al inhibir de modo irreversible la enzima prostaglandina sintasa, como se muestra en el recuadro inferior.

El efecto combinado de los mediadores químicos liberados por los mastocitos es el de atraer leucocitos circulantes al sitio de activación de mastocitos, donde amplifican la reacción iniciada por el antígeno e IgE en

la superficie de las células cebadas. Entre estos leucocitos efectores se incluyen eosinófilos, basófilos, neutrófilos y linfocitos T_H2. En infestaciones parasitarias éstos trabajan juntos para promover reacciones que destruyen el parásito o lo expulsan del cuerpo (Sección 9-13). En esta situación, el daño causado por la reacción inmunitaria vale la pena por el beneficio de eliminar al patógeno. En las reacciones alérgicas dirigidas contra antígenos inofensivos, la respuesta inmunitaria no produce beneficio alguno, sólo efectos secundarios perjudiciales: daño a los tejidos corporales y deterioro de su funcionamiento. En el caso de alérgenos que abundan en el ambiente y ejercen estimulación continua, la reacción alérgica aumentará en potencia a medida que se convocan más y más mastocitos y eosinófilos en el tejido afectado y se unen a los intentos frustrados de eliminar al "patógeno".

14-11 Los eosinófilos son granulocitos especializados que liberan mediadores tóxicos en respuestas mediadas por IgE

Los **eosinófilos** son granulocitos cuyos gránulos contienen proteínas básicas ricas en arginina. En cortes histológicos estas proteínas se tiñen intensamente con eosina, de aquí su nombre (figura 14-19). Por lo general, sólo una minoría de eosinófilos está presente en la sangre. La mayoría reside en los tejidos, en especial el tejido conjuntivo que subyace directamente en epitelios de las vías respiratorias, digestivas y genitourinarias. Como en el caso de los mastocitos, la activación de eosinófilos por estímulos externos causa la liberación por etapas de moléculas tóxicas y mediadores inflamatorios. Primero se liberan mediadores químicos preformados y proteínas presentes en los gránulos (figura 14-20, recuadro superior). La función normal de estas moléculas altamente tóxicas es destruir de modo directo microorganismos y parásitos invasores. Esto es seguido por la síntesis y secreción inducidas más lentas de prostaglandinas, leucotrienos y citocinas, los cuales amplifican la reacción inflamatoria activando células epiteliales y leucocitos, incluyendo más eosinófilos (figura 14-20, recuadro inferior).

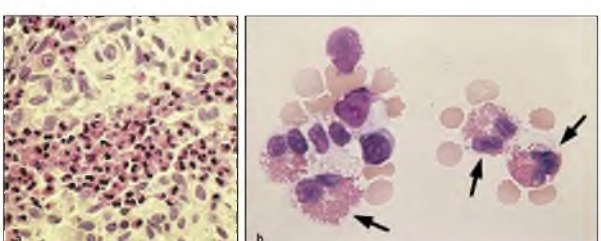


Figura 14-19 Los eosinófilos tienen un patrón de tinción característico en los cortes histológicos. El recuadro **a** es una microfotografía óptica de un corte de piel afectada por histiocitosis de células de Langerhans, un trastorno en el cual las células de Langerhans y los eosinófilos estimulan mutuamente su proliferación. Los eosinófilos tienen núcleo bilobulado y se tiñen de rosa con el pigmento eosina. El recuadro **b** es una micrografía óptica a mayor aumento de un frotis de sangre, en el cual eosinófilos parcialmente degranulados (flechas) están rodeados por eritrocitos. Recuadro **a** cortesía de T. Krausz; recuadro **b** cortesía de F. Rosen y R. Geha.

Clase de producto	Producto	Efectos biológicos
Enzima	Peroxidasa de eosinófilos	Tóxica para parásitos y células de mamíferos por catálisis de la halogenación Desencadena la liberación de histamina desde los mastocitos
	Colagenasa de eosinófilos	Remodelación de la matriz de tejido conjuntivo
Proteína tóxica	Proteína básica mayor	Tóxica para parásitos y células de mamíferos Desencadena la liberación de histamina desde los mastocitos
	Proteína catiónica de eosinófilos	Tóxica para parásitos Neurotoxina
	Neurotoxina derivada de eosinófilos	Degradación de RNA Efectos antivirales
Citocina	IL-3, IL-5, GM-CSF	Amplifica la producción de eosinófilos por la médula ósea Causa la activación de eosinófilos
Quimiocina	CXCL8	Promueve el ingreso de leucocitos
Mediador lipídico	Leucotrienos C_4, D_4 y E_4	Causa la contracción del músculo liso Incrementa la permeabilidad vascular Causa la secreción de moco
	Factor activador de plaquetas	Atrae leucocitos Amplifica la producción de mediadores lipídicos Activa neutrófilos, eosinófilos y plaquetas

Figura 14-20 Los eosinófilos activados liberan toxinas, citocinas y otros mediadores inflamatorios. Los recuadros rojos indican las enzimas y proteínas tóxicas que se almacenan preformadas en los gránulos y se liberan inmediatamente con la activación de los eosinófilos. Los recuadros blancos denotan citocinas, quimiocinas y mediadores lipídicos (recuadros blancos) sólo se sintetizan después de su activación. La halogenación se refiere a la adición de átomos de halógeno, como cloro y bromo, a las moléculas.

La respuesta de eosinófilos es altamente tóxica y potencialmente dañina para el huésped lo mismo que para los parásitos. Existen diversos mecanismos de control que limitan el daño. En un individuo sano, el número de eosinófilos se mantiene bajo al restringir su producción en la médula ósea. Cuando se activan linfocitos T_H2 por infección o estimulación antigénica, la IL-5 y otras citocinas liberadas por los linfocitos T_H2 estimulan la médula ósea para incrementar tanto la producción de eosinófilos como su liberación a la circulación. La migración de eosinófilos hacia los tejidos es controlada por un grupo de

quimiocinas (CCL5, CCL7, CCL11 y CCL13) que se unen al receptor CCR3 expresado por los eosinófilos. De estas quimiocinas, CCL11 (también llamada **eotaxina**) reviste especial importancia en la migración de eosinófilos, y la producen células endoteliales activadas, linfocitos T y monocitos.

La actividad de los eosinófilos es controlada aún más mediante modulación de su sensibilidad a estímulos externos. Esto se logra a través de la expresión regulada de FcεRI. En estado de reposo, los eosinófilos no expresan FvγRI, no se unen a IgE y por tanto no pueden ser inducidos a degranularse por antígeno. Una vez que se pone en marcha una respuesta inflamatoria, citocinas y quimiocinas en el sitio de inflamación inducen a los eosinófilos a expresar FcεRI. También aumenta la expresión de receptores de Fcγ y receptores de complemento en la superficie de los eosinófilos, lo cual facilita la unión de éstos a las superficies de patógenos cubiertas con IgG y complemento.

La capacidad de los eosinófilos para causar daño tisular se observa con claridad en las personas que tienen cifras anormalmente altas de dichas células, un trastorno llamado **eosinofilia**. Por ejemplo, determinados linfomas de linfocitos T secretan de manera constitutiva IL-5, lo que aumenta la producción de eosinófilos y crea un estado de eosinofilia. Los pacientes con eosinofilia pueden sufrir lesiones del endocardio y de los nervios, lo que ocasiona insuficiencia cardiaca y neuropatía. Se piensa que ambos defectos se deben a proteínas citotóxicas y neurotóxicas liberadas de los gránulos eosinofílicos.

En reacciones alérgicas localizadas, la degranulación de los mastocitos y la activación de células T_H2 hacen que en el sitio se acumulen eosinófilos activados. Su presencia es característica de la inflamación alérgica crónica y los eosinófilos se consideran la causa principal de la lesión de las vías respiratorias que ocurre en el asma crónico.

14-12 Los basófilos son granulocitos poco comunes que inician respuestas T_H2 y la producción de IgE

Los **basófilos** son granulocitos cuyos gránulos se tiñen con colorantes básicos como la hematoxilina (figura 14-21). Estos gránulos contienen un grupo de mediadores ligeramente distinto del propio de los mastocitos. Aunque los basófilos recuerdan a los mastocitos en algunos aspectos, en términos de desarrollo son más parecidos a los eosinófilos. Tienen una célula madre precursora en común y requieren factores de crecimiento similares, como IL-3, IL-5 y GM-CSF. Al parecer la producción de eosinófilos y basófilos es regulada de manera recíproca, de modo que una combinación de TGF-β e IL-3 promueve la maduración de basófilos al tiempo que suprime la de eosinófilos. Los basófilos por lo general constituyen menos del 1% de los glóbulos blancos, una escasez que por decenios ha hecho mucho más difícil su estudio que el de otros leucocitos.

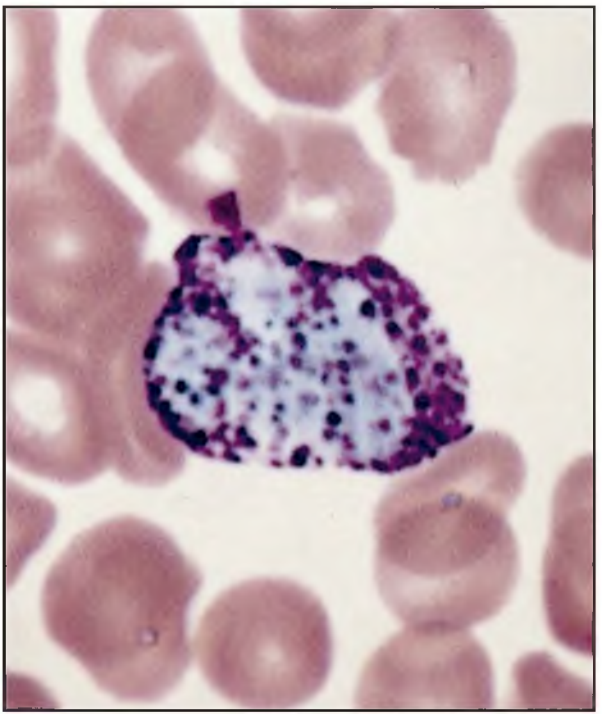


Figura 14-21 Microfotografía óptica de un basófilo teñido con giemsa de Wright. El basófilo granular, en el centro, está rodeado por eritrocitos en este frotis sanguíneo. Amplificación x 1,000. Microfotografía cortesía de D. Friend.

El conocimiento de la biología de los basófilos avanza en la actualidad, y apunta hacia el basófilo como la célula clave que inicia la respuesta T_H2 a través de su capacidad única de secretar las citocinas T_H2 IL-4 e IL-13 al principio de una inmunorrespuesta. Durante la respuesta inmunitaria

innata, se convocan basófilos hacia el tejido infectado, donde se activan a través de sus receptores tipo Toll y otros receptores de la inmunidad innata. En el tejido infectado, los basófilos aportan funciones efectoras similares a las de los eosinófilos. Al principio de la respuesta inmunitaria adaptativa T_H2, también se convocan basófilos hacia los tejidos linfoides secundarios, donde su secreción de IL-4 e IL-13 sesga la respuesta hacia T_H2 (véase la sección 8-10).

Los basófilos expresan ligando de CD40, que se une al CD40 de linfocitos B estimulados por antígeno y, en combinación con IL-4 e IL-13 secretoras, impulsan el cambio de isotipo a IgE e IgG4. Una vez que se ha producido IgE específica, se une al receptor FcγRI en los basófilos y constituye el medio principal para la activación de basófilos en la respuesta secundaria al patógeno.

Mastocitos, eosinófilos y basófilos actúan de manera concertada. La degranulación de los mastocitos inicia la respuesta inflamatoria, que entonces convoca eosinófilos y basófilos. La degranulación de los eosinófilos libera **proteína básica mayor** (véase la figura 14-20), que a su vez causa la degranulación de mastocitos y basófilos. Este último efecto es amplificado por cualquiera de las citocinas –IL-3, IL-5 y GM-CSF– que influya en el crecimiento, diferenciación o activación de eosinófilos y basófilos.

Resumen

El objetivo del grupo T_H2 de la inmunidad adaptativa es controlar las poblaciones de parásitos metazoicos que infestan al cuerpo humano. Entre estos parásitos destacan los helmintos que viven y persisten en los intestinos. Los anticuerpos del isotipo IgE se especializan en proporcionar inmunidad contra estos parásitos. IgE se une por el receptor FcεRI de basófilos, eosinófilos y mastocitos que proporcionan las funciones efectoras violentas que se requieren para desalojar los parásitos de los tejidos de la mucosa, exterminarlos y expulsarlos del cuerpo. En una respuesta inmunitaria primaria, una onda temprana de anticuerpos IgE de baja afinidad puede ir seguida más adelante por una onda de IgE de alta afinidad. La organización de la respuesta IgE de los linfocitos B está a cargo del receptor FcεRII (CD23). En ausencia de un antígeno, la IgE producida en la respuesta primaria se usa para armar a los mastocitos tisulares, proporcionándoles receptores específicos del parásito que aseguren una respuesta secundaria poderosa ante incursiones subsiguientes por el parásito. En la historia humana reciente, las poblaciones de países desarrollados han eliminado de forma eficaz las infecciones parasitarias. En correlación con este cambio se encuentra un aumento marcado en la incidencia de las enfermedades alérgicas, que son causadas por respuestas T_H2 inapropiadas dirigidas a antígenos proteínicos derivados de plantas y animales que están presentes en el ambiente pero que no representan una amenaza directa a la salud humana. En los países en desarrollo, donde las infecciones parasitarias son endémicas, no ha habido un aumento de este tipo en las enfermedades alérgicas, aunque está comenzando a ocurrir en estos países a medida que adoptan un estilo de vida occidental.

Enfermedad alérgica mediada por IgE

En esta parte del capítulo examinaremos qué tipos de antígenos proteínicos pueden actuar como alérgenos, la naturaleza de las enfermedades que causan y cómo pueden tratarse, y prevenirse estas enfermedades alérgicas. Las enfermedades alérgicas varían en cuanto a sus síntomas y su gravedad, dependiendo de la vía de entrada del alérgeno y los tejidos y órganos afectados.

14-14 Los alérgenos son antígenos proteínicos, algunos de los cuales se parecen a los antígenos parasitarios

Los síntomas de enfermedad alérgica se sienten sólo después de que la persona ha producido anticuerpos IgE que reaccionan con el alérgeno y estos anticuerpos han armado a los mastocitos en los tejidos expuestos al alérgeno. En esta situación, la persona se ha sensibilizado al alérgeno. Los alérgenos que provocan respuestas de hipersensibilidad tipo I siempre son proteínas. Algunas son proteínas extrañas de plantas o animales, en tanto que otras son proteínas humanas que están químicamente modificadas, por ejemplo fármacos como la penicilina. Debido a que los alérgenos representan sólo una proporción mínima de todas las proteínas que penetran en el cuerpo humano, un objetivo central de la investigación en alergia es definir los alérgenos proteínicos individuales e identificar qué característica los distingue como grupo de las proteínas no alergénicas. Aún están por obtenerse respuestas definitivas, pero existen ciertas propiedades que caracterizan a los principales alérgenos inhalados (figura 14-22).

Características de los alérgenos inhalados que podrían promover la activación de linfocitos T_H2 que impulsan respuestas de IgE	
Tipo molecular	Proteínas, porque sólo ellas inducen respuestas de linfocitos T
Función	Los alérgenos con frecuencia son proteasas
Dosis baja	Favorece la activación de IL-4, lo que promueve la formación de linfocitos T CD4
Peso molecular bajo	El alérgeno puede difundirse fuera de la partícula en el moco
Alta solubilidad	El alérgeno se eluye con facilidad de la partícula
Alta estabilidad	El alérgeno puede sobrevivir en la partícula desecada
Contiene péptidos que se unen a MHC clase II del huésped	Necesario para el cebamiento de linfocitos T

Figura 14-22 Propiedades de los alérgenos inhalados.

La mayoría de los alérgenos son proteínas solubles pequeñas que están presentes en partículas desecadas de material proveniente de plantas y animales. Son ejemplos los granos de polen, la mezcla de piel y saliva de

gato que forma la caspa de este animal, y las heces secas del ácaro del polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssimus*. Las ligeras partículas secas son llevadas por el aire e inhaladas por el ser humano. Una vez que se inhalan, las partículas son atrapadas por el moco que baña los epitelios de vías respiratorias y pulmones. Ahí se rehidratan y liberan las proteínas antigénicas. Estos antígenos son llevados a células presentadoras de antígeno profesionales dentro de la mucosa. Los antígenos se procesan y son presentados por esas células a linfocitos T CD4, en los cuales estimulan una respuesta T_H2 que lleva a la producción de IgE y su unión a mastocitos (figura 14-23). Los antígenos proteínicos solubles pequeños se desprenden de modo más eficiente de las partículas y penetran la mucosa. Una proporción sustancial de los alérgenos son proteasas, y es probable que sus actividades enzimáticas faciliten la degradación de la partícula, la liberación del alérgeno y la generación de péptidos que estimulan linfocitos T_H2.

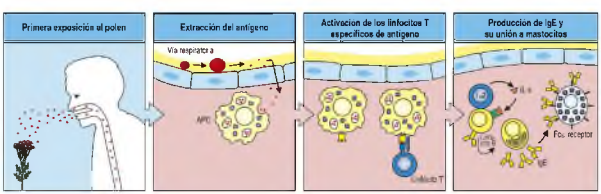


Figura 14-23 Sensibilización a un alérgeno inhalado. Las partículas de polen inhaladas quedan atrapadas en la superficie mucosa de las vías respiratorias (primer recuadro). Las células presentadoras de antígeno de la mucosa (APC), ya sean células dendríticas o macrófagos captan los antígenos y alérgenos que se filtran del polen (segundo recuadro). Las APC activan linfocitos T vírgenes específicos de antígeno, impulsándolos para convertirse en linfocitos cooperadores T_H2 secretores de IL-4 (tercer recuadro). Los linfocitos T_H2 activan a los linfocitos B vírgenes específicos del polen. IL-4 secretada por los linfocitos T_H2 se une al receptor IL-4 de los linfocitos B, impulsando al linfocito B para cambiar su isotipo de inmunoglobulina a IgE y convertirse en un plasmocito secretor de IgE. IgE específico de polen se une a FcεRI en los mastocitos (cuarto recuadro). Durante esta primera exposición al polen, no se perciben efectos desfavorables. Al quedar armados, o sensibilizados, con IgE específica del alérgeno, los mastocitos se vuelven agudamente sensibles a la inhalación subsecuente de polen. La degranulación extensa de los mastocitos ocurre tan pronto como los antígenos del polen se unen a la IgE relacionada con mastocitos y provocan la alteración (no se muestra).

El principal alérgeno responsable de más del 20% de las alergias en la

población humana de EUA es una cisteinproteasa derivada de *D. pteronyssimus*. Se piensa que los avances en el acondicionamiento climático de casas, oficinas y otras construcciones son la causa de la prevalencia de esta alergia, porque generan un ambiente que propicia tanto la proliferación de *D. pteronyssimus* como la desecación de sus heces. Las corrientes de aire creadas por calefactores, acondicionadores de aire y aspiradoras ayudan a llevar las partículas al aire, donde son inhaladas por las personas que habitan esa construcción. La cisteinproteasa de *D. pteronyssimus* se relaciona con la proteasa papaína, que proviene de la fruta de la papaya y se usa en cocina como ablandador de carne. Los trabajadores de la producción comercial de papaína se vuelven alérgicos a la enzima, lo cual constituye un ejemplo de enfermedad inmunitaria ocupacional. De modo similar, la proteasa subtilisina, el componente "biológico" de algunos detergentes para ropa, provoca alergia en trabajadores de lavanderías. La quimopapaína, una proteasa relacionada con la papaína, se emplea en medicina para degradar los discos intervertebrales en pacientes con ciática y también puede estimular una respuesta alérgica.

Se están realizando estudios sistemáticos para identificar las proteínas de helmintos reconocidas por IgE en el suero de individuos infectados con helmintos y compararlas con los alérgenos reconocidos por IgE en el suero de individuos alérgicos. En varios casos, la proteína que sirve como alérgeno tiene una relación estructural con una proteína antigénica de helminto (figura 14-24). Por ejemplo, papaína, una proteína de cisteína vegetal, tiene una relación estructural con la proteasa de cisteína tipo catepsina β del parásito sanguíneo *Schistosoma mansoni*. Estas conexiones sugieren que las alergias pueden ser consecuencia de la reactividad cruzada de los anticuerpos, en que el anticuerpo IgE producido contra un parásito o un componente de un alimento presenta una reacción cruzada con el antígeno ambiental para causar una enfermedad alérgica. Consistente con esta posibilidad está el hecho que los alérgenos son proteínas relativamente conservadas y algunas, como la tropomiosina, están altamente conservadas, pero tienen diferencias antigénicas entre grupos lejanamente relacionados de animales multicelulares, como los helmintos y los humanos.

Especies de helmintos	Antígeno de helmintos	Alérgeno común relacionado
Anisákidos *(Anisakis simplex)*	Cistatina	Alérgeno felino menor
	Citocromo C oxidasa subunidad 3	Antígeno de polen de pasto de Bermudas
	Troponina C	Alérgeno de cucaracha alemana
Duela sanguínea *(Schistosoma mansoni)*	Proteasa de cisteína tipo catepsina B	Papaína
Ascáridos *(Ascaris lumbricoides)*	Glutatión *S*-transferasa	Alérgeno del ácaro del polvo
Filaria malaya *(Brugia malayi)*	Tropomiosina	Tropomiosina

Figura 14-24 Similitudes estructurales entre antígenos de helmintos y alérgenos. Un análisis extenso de los antígenos de helmintos que reconoce IgE en personas infectadas por helmintos y de los alérgenos reconocidos por IgE en individuos alérgicos muestra que tienen muchas similitudes. Los alérgenos representan un número relativamente reducido de las proteínas totales de plantas y animales a las que están expuestos los sistemas humanos. Se muestran seis ejemplos.

14-14 La predisposición a una enfermedad alérgica tiene una base genética

En las poblaciones caucásicas de Europa y EUA, hasta 40% de las personas son atópicas y por tanto tienen mayor probabilidad que el resto de la población de presentar una alergia. Las personas atópicas tienen, en promedio, mayores concentraciones de IgE soluble y eosinófilos circulantes que las personas no atópicas. Estudios de familias y análisis genómicos muestran que existe una base genética para la atopia. Por ejemplo, se estima que la mitad del riesgo de contraer una enfermedad genética como el asma se debe a factores genéticos y la otra mitad a factores ambientales.

A diferencia de la simplicidad de las inmunodeficiencias hereditarias, en las cuales la enfermedad se debe a defectos en una o dos copias de un gen, la genética de la susceptibilidad al asma es complicada e implica polimorfismos de muchos genes distintos que contribuyen a la respuesta inmunitaria adaptativa. De los nueve genes que se muestran en la figura 14-25, seis participan de modo directo en la estimulación de IgE específica de antígeno y su funcionamiento. Codifican las moléculas MHC clase II, la cadena α del receptor del linfocito T, IL-4, el receptor de IL-4, las proteínas TIM (implicadas en el equilibrio entre T_H1 y T_H2), y FcεRI. Los otros tres genes codifican una enzima involucrada en la reparación de tejido bronquial dañado, el receptor adrenérgico β2 (un receptor para el que la epinefrina [adrenalina] y la norepinefrina [noradrenalina] son ligandos) influye en la actividad bronquial, y la 5-lipooxigenasa es una enzima involucrada en la síntesis de los leucotrienos liberados por mastocitos, eosinófilos y basófilos.

Gen	Naturaleza del polimorfismo	Posible mecanismo de asociación
Genes del MHC clase II	Variantes estructurales	Fomento de la presentación de péptidos derivados de alérgeno específicos
Locus α del receptor del linfocito T	Variante no codificadora	Fomento del reconocimiento por linfocitos T de determinados péptidos derivados de alérgeno
Familia génica TIM	Variantes promotoras y estructurales	Regulación del balance T_H1/T_H2
IL-4	Variante promotora	Variación en la expresión de IL-4

Cadena α del receptor de IL-4	Variante estructural	Mayor señalización en respuesta a IL-4
Cadena β del receptor de IgE de alta afinidad	Variante estructural	Variación en las consecuencias de la ligadura de IgE por antígeno
ALOX5 (5-lipooxigenasa)	Variante promotora	Variación en la producción de leucotrienos
Receptor adrenérgico β_2	Variantes estructurales	Aumento en la hiperreactividad bronquial
ADAM33	Variantes estructurales	Variación en la remodelación de las vías respiratorias

Figura 14-25 Genes relacionados con la susceptibilidad al asma.

Un grupo de genes situados en el cromosoma 5 incluye los genes para IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12, IL-13 y GM-CSF. Todas estas citocinas intervienen directamente en el cambio de isotipo, supervivencia de eosinófilos y proliferación de mastocitos. Diferentes subseries de estos genes se correlacionan con el asma y la dermatitis atópica, otra enfermedad alérgica. El examen de la misma enfermedad, pero en diferentes grupos étnicos, revela correlaciones con diferentes subgrupos de genes. Esta complejidad refleja el hecho de que la enfermedad alérgica es causada por perturbaciones ligeras pero significativas del equilibrio entre las respuestas T_H1 y T_H2, que pueden ser causadas por muchas combinaciones distintas de polimorfismos génicos en combinación con factores ambientales.

Un niño se encuentra en mayor riesgo de padecer una enfermedad alérgica –la dermatitis infantil, por ejemplo- si la madre es atópica, más que si el padre es atópico. Este sesgo puede tener una contribución genética, pero también se debe al ambiente materno, en que tiene lugar el desarrollo temprano del niño. Durante el embarazo, la IgE materna no puede cruzar la placenta, pero está presente en el líquido amniótico, el cual ingiere el feto en una cantidad de hasta 700 ml por día para el final del embarazo como una fuente de nutrición. Debido a que el epitelio del intestino fetal tiene filtraciones, la IgE materna logra acceder a la mucosa fetal y los tejidos linfoides relacionados. Se sugiere, aunque no se ha demostrado, que los complejos de IgE con antígeno o alérgeno se transfieren de esta forma de la madre al hijo y después se unen a FcεRII de macrófagos y linfocitos B para su procesamiento y presentación a los linfocitos T_H2 CD4 (figura 14-26). Así, el IgE materno puede estimular al feto para elaborar IgE de las mismas especificidades antigénicas producidas por la madre. Si una

familia tiene parásitos helmintos, este mecanismo de educación por la madre podría proporcionar al feto una defensa mediada por anticuerpos contra los parásitos, antes de nacer y al ser expuesto a ellos. De forma similar, en una familia sin parásitos y una madre alérgica, el feto puede nacer ya elaborando anticuerpos IgE contra alérgenos comunes antes de estar expuesto a ellos. La leche materna también contiene IgE materna y de este modo estos procesos de educación maternal pueden continuar después del nacimiento.

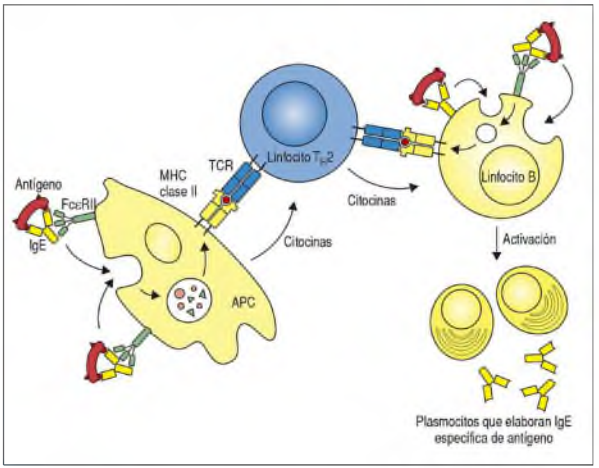


Figura 14-26 Transferencia de IgE y antígeno de la madre al hijo. Durante el embarazo, IgE e IgE unida al antígeno puede transferirse de la circulación de la madre a la del feto. Los antígenos también pueden unirse a esta IgE materna en el feto. Los complejos de antígeno e IgE están unidos por FcεRII en las células presentadoras de antígenos (APC) fetales y entonces se procesan y presentan a los linfocitos T vírgenes específicos de antígeno. Esto da origen a los linfocitos T_H2 que ayudan a los linfocitos B específicos de antígeno que han captado un antígeno para convertirse en plasmocitos que secretan IgE específica de antígeno. Mediante este mecanismo, la madre puede proporcionar al feto inmunidad protectora contra helmintos antes de que nazca el bebé y se exponga por primera vez a estos parásitos. A la inversa, una madre alérgica puede pasar la alergia a sus hijos.

14-15 Las reacciones alérgicas mediadas por IgE constan de una respuesta inmediata seguida por una respuesta de fase tardía

Un modo en que los alergólogos clínicos detectan la sensibilidad de una persona a alérgenos consiste en inyectar pequeñas cantidades de alérgenos comunes en la piel. Las sustancias a las cuales una persona es sensible producen en pocos minutos una reacción inflamatoria característica llamada comúnmente **roncha y eritema** en el sitio de inyección (figura 14-27, brazo de la izquierda). Las sustancias a las cuales la persona no es alérgica no producen tal reacción. Debido a que se producen con rapidez, la roncha y el eritema constituyen una **reacción inmediata**. Tales reacciones son la consecuencia directa de la degranulación mediada por IgE de mastocitos en la piel. La histamina y otros mediadores liberados aumentan la permeabilidad de vasos sanguíneos locales, de los cuales sale líquido de la sangre y produce tumefacción local (edema). La tumefacción produce la roncha en el sitio de la inyección, y el aumento del flujo sanguíneo hacia el área circundante causa el enrojecimiento del eritema. Las reacciones inmediatas pueden durar hasta 30 minutos, y la intensidad relativa de la roncha y el eritema varía. Unas 6 a 8 horas después de que ha cedido la reacción inmediata, en el sitio de inyección ocurre una segunda reacción, la llamada **reacción de fase tardía** (figura 14-27, brazo de la derecha). Ésta consta de una tumefacción más generalizada y se debe a los leucotrienos, quimiocinas y citocinas sintetizados por mastocitos después de la activación mediada por IgE.

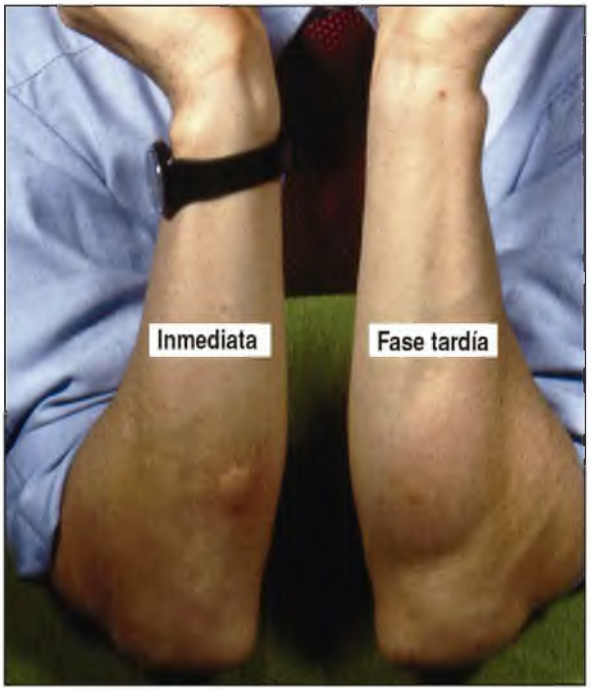


Figura 14-27 Las reacciones alérgicas consisten en una reacción inmediata seguida más adelante por una reacción de fase tardía. Fotografía de una persona que ha recibido una inyección intradérmica de extracto de polen de pasto en cada brazo. Una inyección (izquierda) se realizó 15 min antes de tomar la fotografía, y muestra los característicos fenómenos de roncha y eritema de la reacción inmediata. La roncha es la zona elevada de piel con el sitio de inyección en el centro, y el eritema es el enrojecimiento (rubor) que se extiende desde la roncha. La otra inyección (derecha) se realizó 6 h antes de que se tomara la fotografía y muestra la reacción de fase tardía. La tumefacción se ha propagado desde el sitio de la inyección para afectar el tejido circundante. Fotografía cortesía de S.R. Durham.

Aunque las pruebas cutáneas son un buen método para determinar si un paciente ha desarrollado una respuesta de IgE específica de alérgeno, no pueden valorar si, por ejemplo, la respuesta a un alérgeno en particular es la causa del asma, una reacción alérgica en la cual las vías respiratorias se inflaman, constriñen y se bloquean con moco. A fin de dilucidar esto, los alergólogos realizan mediciones directas de la capacidad respiratoria de la persona en ausencia y en presencia de alérgeno inhalado (figura 14-28). Al inhalar un alérgeno al cual un paciente está sensibilizado, los mastocitos mucosos de las vías respiratorias que están armados con IgE específica del alérgeno se degranulan. Los mediadores liberados causan la constricción inmediata del músculo liso bronquial, lo que da por resultado la expulsión de material desde los pulmones por medio de la tos, y dificultad para respirar. Como en la prueba cutánea, la respuesta inmediata en los pulmones termina en el transcurso de una hora, y es seguida unas seis horas después de la respuesta de fase tardía, que se debe a leucotrienos y otros mediadores. En alergias a antígenos inhalados, como el asma crónica, la reacción de fase tardía es la más destructiva. Induce la convocación local de leucocitos, en particular eosinófilos y linfocitos T_H2, y si el antígeno persiste, la respuesta de fase tardía fácilmente puede desembocar en una respuesta inflamatoria crónica en la cual los linfocitos T_H2 específicos de alérgeno promueven la eosinofilia y producción de IgE.

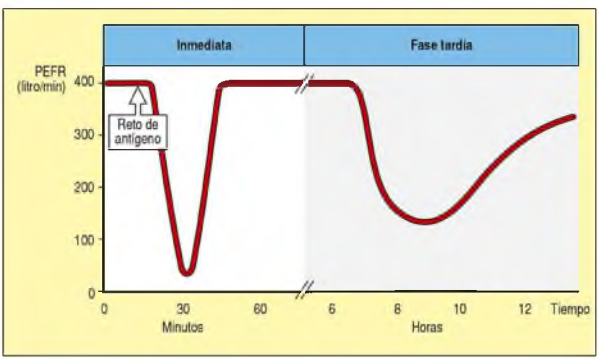


Figura 14-28 Curso de una respuesta asmática a un alérgeno inhalado. La respuesta se mide en términos de la capacidad respiratoria: el gasto espiratorio máximo (PEFR). Ésta es una medición de la rapidez máxima con que una persona puede expulsar aire de los pulmones con un impulso. La respuesta asmática inmediata en los pulmones termina en 1 h, y es seguida unas 6 h más tarde por la respuesta de fase tardía.

14-16 Los efectos de las reacciones alérgicas mediadas por IgE varían con el sitio de activación de los mastocitos

Cuando personas sensibilizadas se reexponen a un alérgeno, el efecto de la reacción mediada por IgE varía, dependiendo del alérgeno y del tejido en que activa a los mastocitos sencibilizados con IgE. Sólo se degranulan mastocitos en el sitio de la exposición, y una vez que se liberan, los mediadores preformados son efímeros. Por tanto, sus efectos en los vasos sanguíneos y músculos lisos se limitan a la vecindad inmediata de los mastocitos activados. Los efectos más sostenidos de la respuesta de fase tardía también se restringen al sitio de exposición al alérgeno, porque los leucotrienos y otros mediadores inducidos también son de vida breve. La anatomía del sitio de contacto determina la rapidez con que cede la reacción inflamatoria. Los tejidos que más a menudo se exponen a alérgenos son la mucosa de las vías respiratorias y del tubo digestivo, la sangre y los tejidos conjuntivos. Los alérgenos aéreos irritan las vías respiratorias, y los antígenos presentes en el alimento, el tubo digestivo; la sangre y los tejidos conjuntivos reciben alérgenos por mordeduras o picaduras de insectos y otras heridas, y también por absorción a través de las mucosas intestinal y respiratoria (figura 14-29).

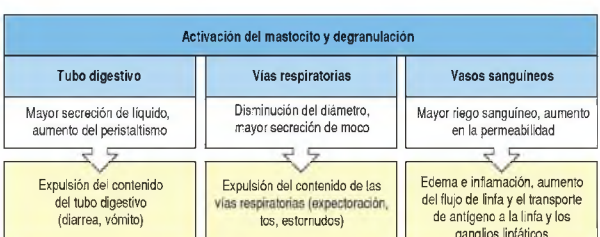


Figura 14-29 Los efectos físicos de la degranulación de mastocitos mediada por IgE varían con el tejido expuesto a alérgeno.

Para los parásitos intestinales, las interacciones entre antígeno, IgE y mastocitos inducen contracciones musculares violentas, capaces de

expulsar gusanos del tubo digestivo, y aumentan el flujo de líquido para arrastrarlos hacia fuera del cuerpo. En los pulmones, los espasmos musculares y la mayor secreción de moco que resultan de la activación de mastocitos pueden verse como un modo de expulsar organismos sujetos al epitelio respiratorio, como las duelas pulmonares. En una reacción alérgica, este crudo mecanismo de defensa es dirigido erróneamente contra partículas y proteínas innocuas que a menudo son más pequeñas que cualquier microorganismo. La violencia y potencia de la respuesta mediada por IgE significan que las manifestaciones clínicas de una reacción alérgica pueden variar mucho con la cantidad de IgE que una persona sensibilizada produce, la cantidad de alérgeno que desencadena la reacción y la vía por la cual éste ingresó en el cuerpo. En las cuatro secciones siguientes se examina el modo en que las reacciones alérgicas varían cuando ocurren en diferentes tejidos.

14-17 La anafilaxia sistémica es causada por alérgenos en la sangre

Cuando un alérgeno ingresa en el torrente sanguíneo puede causar la activación generalizada de los mastocitos de tejido conjuntivo asociados a vasos sanguíneos. Esto ocasiona una peligrosa reacción de hipersensibilidad llamada **anafilaxia sistémica**. Durante ésta, la activación diseminada de mastocitos causa tanto un aumento de la permeabilidad vascular como una constricción generalizada del músculo liso. La salida de líquido desde la sangre hace que la presión arterial caiga drásticamente, una situación llamada **choque anafiláctico**, y los tejidos conjuntivos presentan edema. El daño es sufrido por muchos aparatos y sistemas, y se ve afectado su funcionamiento. La muerte suele deberse a asfixia por constricción de las vías respiratorias y tumefacción de la epiglotis (figura 14-30). En EUA, la anafilaxia provoca más de 180 muertes al año, y es la reacción exacerbada más extrema de las defensas del cuerpo. Dado que esta forma de inmunidad es letal en vez de protectora, se le denominó "anafilaxia", que significa "antiprotección", para contrastarla con la "profilaxis" ofrecida por la inmunidad protectora.

Figura 14-30 La anafilaxia sistémica es causada por alérgenos que llegan al torrente sanguíneo y activan mastocitos en todo el cuerpo.

Los alérgenos potenciales se introducen directamente en la piel a través de picaduras o mordeduras de avispas, abejas y otros insectos venenosos; esto representa alrededor de la cuarta parte de las muertes por anafilaxia en EUA. Algunos fármacos que se inyectan también pueden causar anafilaxia. Asimismo, alimentos y medicamentos orales pueden provocar

anafilaxia sistémica si los alérgenos que contienen se absorben con rapidez desde el intestino hacia la sangre. Entre los alimentos que pueden causar anafilaxia se incluyen cacahuates y nueces de Brasil. Las reacciones anafilácticas pueden ser letales, pero el tratamiento con una inyección de adrenalina suele controlarlas. La adrenalina estimula la reformación de uniones estrechas entre células endoteliales. Esto reduce su permeabilidad e impide la salida de líquido de la sangre, lo que a su vez reduce la tumefacción tisular y eleva la presión arterial. La adrenalina también relaja el músculo liso bronquial constreñido y estimula el corazón (figura 14-31). El peligro de la anafilaxia es tal, que a los pacientes con sensibilidad anafiláctica conocida a venenos de insectos o alimentos se les recomienda llevar siempre consigo una jeringa llena de adrenalina.

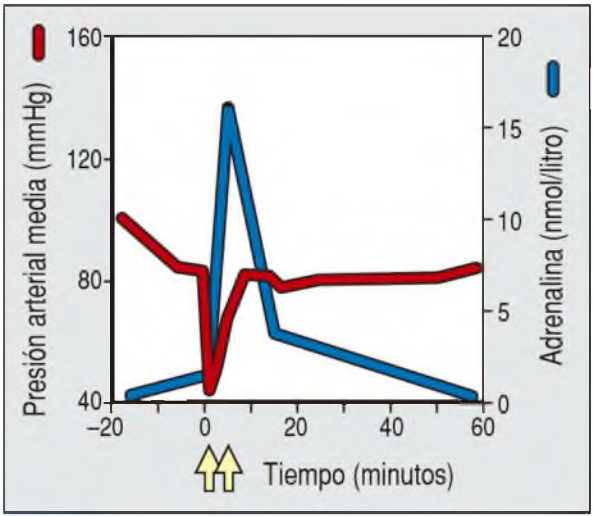


Figura 14-31 Cambio de la presión arterial durante la anafilaxia sistémica y su tratamiento con adrenalina. El tiempo 0 es el momento en que el paciente informó la reacción anafiláctica. La flecha indica los momentos en que se administraron las inyecciones de adrenalina.

La causa más común de anafilaxia sistémica es la alergia a la penicilina y antibióticos relacionados, que provoca alrededor de 100 muertes al año en EUA. La penicilina es una pequeña molécula orgánica con un anillo betalactámico reactivo. Cuando el fármaco se ingiere o se inyecta, el posible que el anillo betalactámico se abra y forme conjugados covalentes con proteínas del cuerpo, creando nuevos epítopos "ajenos" (figura 14-32). En algunos individuos, la respuesta es dominada por linfocitos T_H2 y en consecuencia por linfocitos B productores de IgE específica para los nuevos epítopos. Si se administra penicilina a una persona que se ha sensibilizado de esta manera, produce anafilaxia e incluso la muerte (figura 14-33). Por ello, los médicos tienen cuidado de evitar prescribir cualquier fármaco a pacientes con el antecedente de alergia a esa sustancia. Por desgracia, no es posible modificar la penicilina para eliminar su potencial alérgico, porque el anillo betalactámico es esencial para su actividad antibiótica.

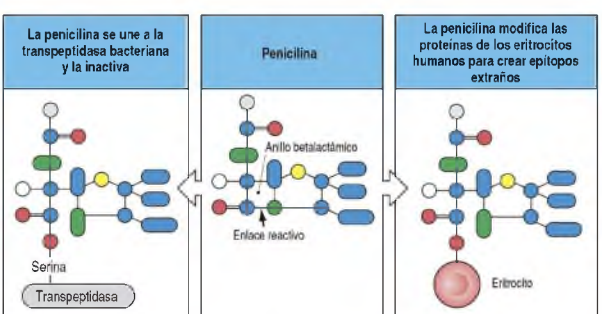


Figura 14-32 La penicilina y otros fármacos hacen que las células humanas presenten antígenos extraños. La penicilina ejerce su acción antibacteriana al imitar al sustrato de la transpeptidasa bacteriana que es esencial para la síntesis de la pared celular de la bacteria. Al unirse a la transpeptidasa, se abre un enlace reactivo en el anillo betalactámico de la penicilina y forma una unión covalente con el sitio activo de la transpeptidasa. Esto elimina a la enzima (recuadro inferior izquierdo). El mismo mecanismo hace que las moléculas de la penicilina formen una unión covalente con las proteínas de superficie de las células humanas (recuadro inferior derecho). Esto crea nuevos epítopos que se consideran antígenos extraños. Los eritrocitos (glóbulos rojos) son las células que se modifican con mayor frecuencia de esta forma.

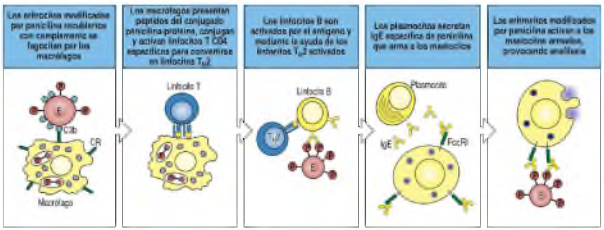


Figura 14-33 En algunos individuos, los conjugados proteína-penicilina estimulan la producción de anticuerpos antipenicilina. Los eritrocitos (E) que han formado una unión covalente con la penicilina (P) se fagocitan por los macrófagos que procesan las proteínas modificadas y presentan antígenos peptídicos a linfocitos T CD4 específicos (primer y segundo recuadros). Éstos se activan para convertirse en linfocitos T_H2 efectores, que estimulan a los linfocitos B específicos de antígeno para producir anticuerpos IgE contra el epítopo modificado para penicilina, que entonces sensibiliza a los mastocitos tisulares (tercer y cuarto recuadros). Cuando a un individuo sensibilizado de esta manera se le prescribe penicilina, los eritrocitos conjugados con penicilina activan a los mastocitos (quinto recuadro), provocando una reacción anafiláctica. Si no se trata, esto puede ser mortal.

Pueden ocurrir reacciones parecidas a la anafilaxia en ausencia de interacción específica entre un alérgeno e IgE. Tales **reacciones anafilactoides** son causadas por otros estímulos que inducen degranulación de mastocitos y pueden ser ocasionadas por ejercicio o por determinados medicamentos y otras sustancias. Las reacciones anafilactoides también se tratan con adrenalina.

14-18 Rinitis y asma son causadas por alérgenos inhalados

La vía de entrada más común de los alérgenos es la nasal. Son frecuentes las alergias leves a antígenos inhalados, y se manifiestan por violentos accesos de estornudos y secreción nasal, lo que recibe el nombre de **rinitis alérgica** o fiebre del heno. Es causada por alérgenos que se difunden a través de la membrana mucosa de la nariz y activan mastocitos mucosos situados bajo el epitelio nasal (figura 14-34). La rinitis alérgica se caracteriza por edema local que ocasiona obstrucción de las vías nasales, y secreción nasal de moco rico en eosinófilos. También ocurre irritación generalizada de la nariz por liberación de histamina. La reacción puede extenderse a oídos y garganta, y la acumulación de sangre en los senos nasales y los conductos auditivos (trompas de Eustaquio) bloqueados es propicia para la infección bacteriana. La misma exposición a alérgeno que causa rinitis puede afectar las conjuntivas, en cuyo caso la reacción se denomina **conjuntivitis alérgica**. Produce prurito (comezón), lagrimeo e inflamación. Aunque estas reacciones causan malestar y preocupación, por lo general duran poco y no causan daño tisular duradero.

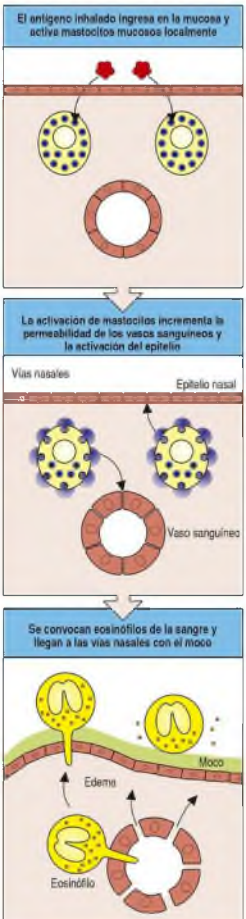

El antígeno inhalado ingresa en la mucosa y activa mastocitos mucosos localmente
La activación de mastocitos incrementa la permeabilidad de los vasos sanguíneos y la activación del epitelio
Vías nasales
Epitelio nasal
Vaso sanguíneo
Se convocan eosinófilos de la sangre y llegan a las vías nasales con el moco
Moco
Edema
Eosinófilo

Figura 14-34 La rinitis alérgica es causada por alérgenos que ingresan en las vías respiratorias. Histamina y otros mediadores liberados por mastocitos activados incrementan la permeabilidad de los capilares locales y activan el epitelio nasal para que produzca moco. Los eosinófilos atraídos hacia los tejidos desde la sangre se activan y liberan sus mediadores inflamatorios. Los eosinófilos activados se vierten en las vías nasales.

Un trastorno mucho más grave es el **asma alérgica**, el cual padecen 300 millones de personas en el mundo y en el que las reacciones alérgicas causan dificultad crónica para respirar, como disnea y sibilancias. El asma es desencadenado por alérgenos que activan mastocitos submucosos en las vías respiratorias bajas. A los pocos segundos de la degranulación de los mastocitos aumenta la secreción de moco en las vías respiratorias, y ocurre constricción bronquial porque se contrae el músculo liso que rodea las vías respiratorias. La inflamación crónica de estas últimas es una característica del asma, que incluye infiltración persistente de leucocitos, incluidos linfocitos T_H2, eosinófilos y neutrófilos (figura 14-35). El efecto global del ataque asmático es atrapar aire en los pulmones, lo cual dificulta la respiración. Los pacientes con asma alérgica a menudo requieren tratamiento, y los ataques asmáticos pueden resultar letales, con 250,000 muertes a nivel mundial cada año atribuidas a la enfermedad.

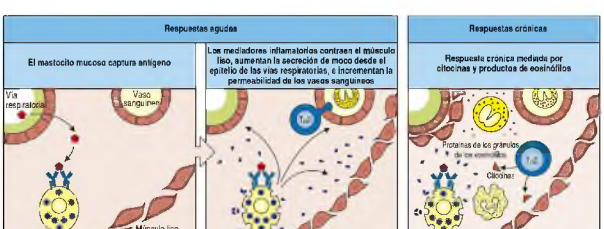


Figura 14-35 La respuesta aguda en el asma alérgica causa inflamación crónica (mediada por linfocitos T_H2) de las vías respiratorias. En individuos sensibilizados, la mucosa de las vías respiratorias contiene mastocitos que portan IgE específica para el alérgeno, como se muestra en el primer recuadro. En el segundo recuadro se observa que la formación de enlaces cruzados entre la IgE específica en la superficie de los mastocitos y el alérgeno inhalado induce a los mastocitos a secretar mediadores inflamatorios, causando contracción del músculo liso bronquial y aumento de la secreción de moco desde el epitelio mucoso; todo ello ocasiona obstrucción de las vías respiratorias. El aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, también originado por

mediadores inflamatorios, produce edema y arribo de células inflamatorias, incluidos eosinófilos y linfocitos T_H2. Mastocitos y linfocitos T_H2 activados secretan citocinas que también incrementan la activación y degranulación de eosinófilos, lo que provoca mayor lesión tisular y el arribo de células inflamatorias, como se observa en el tercer recuadro. El resultado final es una inflamación crónica, que puede ocasionar entonces daño irreversible de las vías respiratorias.

Aunque al principio el asma alérgica es impulsada por una respuesta a un alérgeno específico, al parecer la inflamación crónica que se desarrolla después se perpetúa en ausencia de una exposición adicional al alérgeno. En el **asma crónica** las vías respiratorias pueden ser ocluidas casi completamente por tapones de moco (figura 14-36). También se produce una hiperreactividad generalizada de las vías respiratorias, y factores ambientales distintos de la reexposición al alérgeno específico pueden desencadenar ataques de asma. Las vías respiratorias de los asmáticos crónicos suelen ser hiperrreactivas a irritantes químicos habituales en el aire, como el humo de cigarrillo y el dióxido de azufre. La enfermedad puede ser exacerbada por respuestas inmunitarias a infecciones bacterianas o virales de las vías respiratorias, en especial cuando son dominadas por linfocitos T_H2. Por esta razón, el asma crónica se clasifica como una reacción de hipersensibilidad tipo IV causada por linfocitos T efectores (véase la figura 14-2).

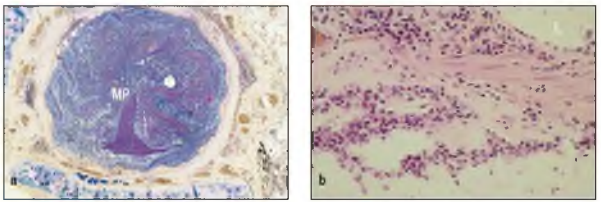


Figura 14-36 En el asma crónica, la inflamación de las vías respiratorias restringe la respiración. El recuadro **a** es una micrografía óptica de un corte a través de un bronquio de un paciente que murió de asma; se observa la oclusión casi total de la vía respiratoria por un tapón de moco (MP). El pequeño círculo blanco es todo lo que queda de la luz bronquial. En el recuadro **b**, una micrografía óptica a mayor amplificación da una vista más cercana de la pared bronquial. Muestra la lesión del epitelio que recubre el bronquio, acompañado por un infiltrado inflamatorio denso que incluye eosinófilos, neutrófilos y linfocitos. **L**, luz del bronquio. Micrografías cortesía de **T.** Krausz.

14-19 Urticaria, angioedema y eczema son reacciones alérgicas de la piel

Los alérgenos que activan mastocitos en la piel para liberar histamina producen tumefacciones pruriginosas elevadas que reciben el nombre de **urticaria**. La palabra urticaria proviene del latín *urtica* y significa "exantema por ortiga". Esta reacción es esencialmente la misma que la reacción de roncha y eritema inmediata causada por la introducción deliberada de alérgenos en la piel en pruebas que se realizan para determinar alergia (véase la sección 14-15), que también puede producirse por la inyección de histamina sola (figura 14-37). La activación de mastocitos en tejido subcutáneo más profundo causa una tumefacción similar pero más difusa llamada **angioedema**. Urticaria y angioedema pueden ser resultado de cualquier alergia a alimentos o fármacos si el alérgeno es llevado a la piel por el torrente sanguíneo, y se encuentran entre las muchas reacciones que ocurren durante la anafilaxia sistémica. Las picaduras y mordeduras de insectos son una causa común de urticaria, y tales reacciones locales suelen ocurrir sin inducir una anafilaxia más general.

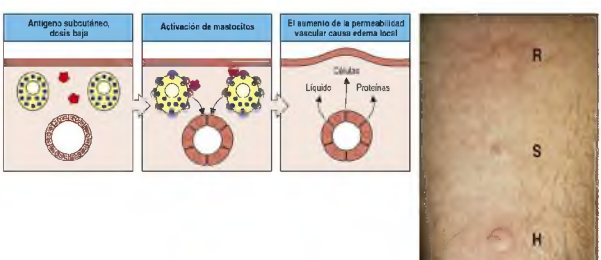


Figura 14-37 La liberación de histamina (inducida por alérgeno) de los mastocitos en la piel causa tumefacción localizada. Como se muestra en los recuadros de la izquierda, el alérgeno que se introduce en la piel de un individuo sensibilizado hace que los mastocitos presentes en el tejido conjuntivo se degranulen. La histamina liberada dilata los vasos sanguíneos locales, lo que ocasiona tumefacción rápida debida a la filtración de líquido y proteínas dentro de los tejidos. La fotografía muestra las tumefacciones elevadas (ronchas) que aparecen 20 min después de inyecciones intradérmicas de antígeno polínico de ambrosía (R) o histamina (H) en una persona alérgica a la ambrosía. La pequeña roncha en el sitio de inyección de solución salina (S) se debe al volumen de

líquido inyectado en la dermis. Fotografía cortesía de R. Geha.

Se observa una respuesta alérgica más prolongada en la piel en algunos niños atópicos. Esta afección se denomina **dermatitis atópica** o **eccema atópico**. La palabra eczema proviene del griego y significa "romper" o "hervir". El trastorno se caracteriza por una respuesta inflamatoria que causa un exantema crónico y pruriginoso con erupciones cutáneas asociadas y secreción de líquido. Esta respuesta guarda semejanzas con la que ocurre en las paredes bronquiales de los asmáticos. En eczema es común en familias con antecedente de asma y rinitis alérgica, y a menudo se vincula con altos valores de IgE. Sin embargo, la gravedad de la dermatitis no se correlaciona fácilmente con la exposición a alérgenos específicos o a las concentraciones de IgE específica de alérgeno. Así, la etiología del eczema sigue siendo poco clara. Tampoco se sabe por qué el eczema suele resolverse en la adolescencia, mientras que más a menudo la rinitis y el asma persisten de por vida.

Se cree que el eczema obedece a la pérdida de la función de barrera protectora de la piel, lo que permite que los alérgenos entren a la piel y estimulen una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T_H2. Consistente con esta idea, los individuos que heredan una debilidad en la función de barrera de la piel tienen una mayor probabilidad de desarrollar eczema. Un proceso crítico para mantener la función de barrera es la formación de un estrato córneo, la capa externa de la piel. Durante este proceso, un polipéptido precursor grande llamado profilagrina se degrada primero en polipéptidos de filagrina y después produce aminoácidos hidrofílicos que son importantes para la hidratación de la piel. Alrededor del 20% de los pacientes con eczema tienen un gen de filagrina mutante. Dado que alrededor de 70 genes participan en la cornificación cutánea, existe una fuerte posibilidad de que los mutantes en algunos de estos otros genes también se relacionen con eczema.

14-20 Las alergias alimentarias tienen efectos sistémicos además de reacciones intestinales

Probablemente el ser humano consume una mayor variedad de alimentos que cualquier otro animal. Todos los comestibles que ingerimos provienen de plantas y animales y contienen un millón o más de diferentes proteínas, muchas de las cuales son potencialmente inmunógenas. Cuando el alimento pasa por el tubo digestivo, las proteínas se degradan por acción de proteasas a péptidos de tamaño siempre decreciente. Son una fuente potencial de péptidos para presentación a T_H2. A pesar de la cantidad y variedad de alimentos que el ser humano consume, sólo se produce IgE contra una proporción extremadamente pequeña de las proteínas ingeridas. Sin embargo, las personas sensibilizadas a una proteína específica serán alérgicas a cualquier alimento que contenga esa proteína. Los alimentos que a menudo causan alergias incluyen cereales, nueces y similares, frutos, leguminosas, pescado, mariscos, huevos y leche.

Una vez que una persona se sensibiliza a un alérgeno alimentario, cualquier ingestión ulterior causa una reacción notable e inmediata que puede hacer que la persona deje de comer. El alérgeno cruza la pared epitelial del intestino y se une a IgE en la superficie de los mastocitos mucosos asociados al tubo digestivo. Los mastocitos se degranulan y liberan sus mediadores, principalmente histamina. Los vasos sanguíneos locales se hacen permeables, y de la sangre se separa líquido que cruza el epitelio intestinal hacia la luz del intestino. Mientras tanto, la contracción del músculo liso de la pared estomacal produce cólicos y vómito; la misma reacción en el intestino produce diarrea (figura 14-38). Es probable que estas reacciones evolucionaran para expulsar parásitos intestinales; en la reacción alérgica sirven para expulsar del cuerpo humano el alimento que contiene el alérgeno. Ciertamente se cumple este objetivo, pero a expensas de deshidratación, debilidad y desperdicio de alimento.

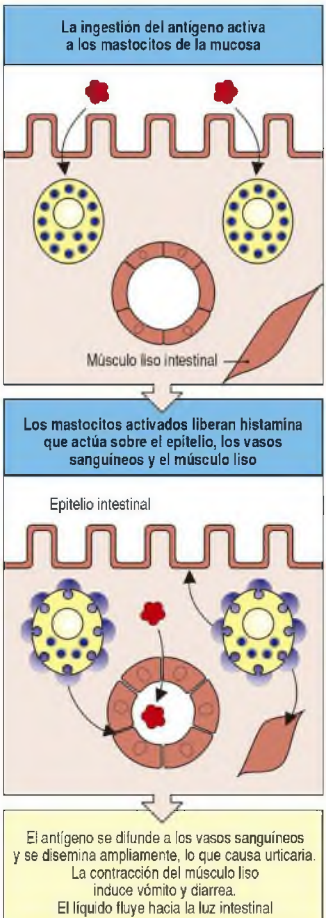

La ingestión del antígeno activa a los mastocitos de la mucosa
Músculo liso intestinal
Los mastocitos activados liberan histamina que actúa sobre el epitelio, los vasos sanguíneos y el músculo liso
Epitelio intestinal
El antígeno se difunde a los vasos sanguíneos y se disemina ampliamente, lo que causa urticaria.
La contracción del músculo liso induce vómito y diarrea.
El líquido fluye hacia la luz intestinal

Figura 14-38 La ingestión de alérgeno puede causar vómito, diarrea y urticaria. La acción de la histamina en el epitelio, vasos sanguíneos y músculos lisos intestinales provoca reacciones localizadas. La urticaria es ocasionada por el antígeno que ingresa en los vasos sanguíneos y es llevado a la piel.

Además de reacciones alérgicas localizadas en el intestino, los alérgenos alimentarios también producen reacciones en otros tejidos, notablemente en la piel. Dependiendo del momento y el curso que tome la reacción intestinal y de la captación del alérgeno desde el intestino, el alérgeno puede pasar a la circulación y ser transportado a otro sitio del cuerpo. Los mastocitos situados en el tejido conjuntivo de las capas más profundas de la piel tienden a ser activados por tales alérgenos transportados en la sangre, y su degranulación produce urticaria y angioedema. En este contexto, los fármacos administrados por vía oral se comportan de modo similar al alimento; también pueden producir reacciones intestinales, urticaria y angioedema en persona sensibilizadas.

14-21 Las reacciones alérgicas se previenen y tratan por tres métodos complementarios

Se emplean tres estrategias distintas para reducir los efectos de una enfermedad alérgica. La primera estrategia es preventiva: modificar el comportamiento y el entorno del paciente de modo que se evite el contacto con el alérgeno. Se evitan los alimentos que contienen el alérgeno, se cambia el mobiliario de las casas de modo que se atienda la infestación por ácaros, las mascotas se mantienen afuera, y se evita estar en lugares propicios de polinización durante las temporadas en que ésta se produce.

La segunda estrategia es farmacológica: administrar medicamentos para disminuir el impacto de cualquier contacto con el alérgeno. En esta categoría se aplica el uso de anti-IgE monoclonal, lo que evita la unión de IgE a FcεRI y FcεRII (véase la sección 14-18). Otros fármacos bloquean las vías efectoras de la respuesta alérgica y limitan la inflamación después de la activación inducida por IgE de mastocitos, eosinófilos y basófilos. Los antihistamínicos reducen la rinitis y la urticaria al evitar la unión de la histamina a receptores histamínicos H1 en el endotelio vascular y de este modo el aumento de la permeabilidad vascular. Los fármacos inhalados para tratar el asma incluyen dosis bajas de esteroides como un inmunosupresor, y también agonistas de acción rápida del receptor adrenérgico β, como el albuterol, que dilatan los bronquiolos y facilitan la respiración. Se emplea adrenalina para tratar las reacciones anafilácticas.

La tercera estrategia en el tratamiento de la alergia es inmunitaria: prevenir la producción de IgE específica de alérgeno. Una manera de lograrlo es modular la respuesta de anticuerpos de modo que se desplace de una dominada por IgE a otra dominada por IgG. En algunos pacientes y algunas alergias esto puede lograrse mediante un procedimiento llamado **desensibilización**, que se describió por primera vez en 1911 y sigue usándose de modo similar. Se administra a los pacientes una serie de inyecciones de alérgeno en las cuales la dosis inicial es muy pequeña y se incrementa de manera paulatina. El tratamiento exitoso se vincula con la producción de anticuerpos específicos de alérgeno del isotipo IgG4 –que, como el IgE, se origina de una respuesta T_H2– e incrementa las concentraciones de IL-10. La IgG4 es funcionalmente monovalente y forma complejos con antígeno que no convocan células efectoras (sección 4-17). Una consecuencia ocasional de las inyecciones usadas para la

desensibilización es la anafilaxia, porque el paciente se expone al alérgeno al cual está sensibilizado. Por ello, las "inyecciones de alergia" siempre deben administrarse en condiciones cuidadosamente controladas en las cuales los pacientes se vigilan en busca de los primeros síntomas de anafilaxia sistémica, y en caso necesario reciben adrenalina. Otra forma exploratoria de desensibilización es introducir helmintos en el intestino de personas con alergia y asma. Esto de hecho busca recolonizar a algunas personas que habitan en países desarrollados.

Dado que las alergias son un problema de prevalencia creciente en los países desarrollados, existe gran interés de las industrias biotecnológica y farmacéutica para el desarrollo de nuevos métodos para el alivio y "curación" de la alergia. Una serie de blancos potenciales para fármacos son las vías de señalización que las células del sistema inmunitario utilizan para fomentar la respuesta de IgE. Por ejemplo, los inhibidores de las citocinas IL-4, IL-5 o IL-13 podrían bloquear tales vías. Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con especificidad para IL-5 que se ha usado de forma exitosa para tratar a pacientes con eosinofilia (véase la sección 14-11). Debido a que el desarrollo de eosinófilos depende de IL-5, este tratamiento reduce de forma marcada el número de eosinófilos en sangre y tejido, pero no los elimina por completo. Los pacientes tratados con anti-IL-5 hasta por seis años no han experimentado efectos adversos debidos a su deficiencia de eosinófilos inducida por fármaco. Al igual que los pacientes con asma tratados con anti-IgE (véase la sección 14-8), estas observaciones apoyan el punto de vista de que el grupo T_H2 de la inmunidad adaptativa se dirige de forma singular a los helmintos y otros parásitos metazoarios. En consecuencia, las personas que viven en sociedades en las que estos parásitos han sido erradicados pueden sobrevivir y estar sanos sin algunas de las células o moléculas que son importantes para la respuesta T_H2. El asma también puede aliviarse con tratamiento anti-IL-5, consistente con los eosinófilos como una causa importante de esta enfermedad.

Resumen

Las alergias inducidas por anticuerpos IgE que se unen a antígenos ambientales innocuos presentan un amplio rango de síntomas de enfermedad y gravedad. Los factores que influyen sobre la naturaleza del alérgeno, su abundancia y distribución en el ambiente son el sitio de entrada al cuerpo humano y la genética humana. En poblaciones caucásicas, alrededor del 40% de las personas tienen una susceptibilidad genética a volverse alérgicos y en algunas sociedades la incidencia de alergia está aproximándose a esa cifra. La elevada incidencia, gravedad y cronicidad del asma en el mundo desarrollado ha llevado a la búsqueda de un nuevo fármaco que sea eficaz para tratar estas enfermedades. Los anticuerpos monoclonales que interfieren con el grupo T_H2 de la inmunidad adaptativa han resultado promisorios debido a que alivian la enfermedad alérgica sin provocar efectos adversos sobre la inmunidad contra la infección por patógenos bacterianos, virales o micóticos.

Resumen del capítulo 14

Los anticuerpos del isotipo IgE evolucionaron específicamente para cooperar con los mastocitos, basófilos y eosinófilos que controlan las poblaciones de helmintos y otros parásitos multicelulares que habitan de forma natural en los cuerpos vertebrados y que han coevolucionado con los sistemas inmunitarios humanos durante más de un millón de años. Debido a que los helmintos son mucho más grandes que los patógenos bacterianos, micóticos, virales y protozoarios, se usan diferentes mecanismos efectores para controlar el tamaño de la población de parásitos y los sitios del cuerpo en que éstos residen. Debido a que los genomas parasitarios son más similares a los genomas humanos que los genomas microbianos, hay menos distancia que cubrir para elaborar anticuerpos con una alta especificidad a los parásitos. En poblaciones humanas en el mundo en desarrollo, donde los helmintos siguen siendo endémicos, los niños se infestan con helmintos poco después de nacer y reciben IgE específico de parásitos de sus madres. El grupo T_H2 de inmunidad del niño se desarrolla en el contexto de los helmintos que probablemente desempeñen una función fundamental para guiar este desarrollo.

Durante los 150 años anteriores, la población humana en lo que hoy es el mundo desarrollado se embarcó sin saberlo en el experimento de librar a sus cuerpos de helmintos. Como resultado de este fenómeno ha evolucionado hacia una variedad de enfermedades alérgicas inflamatorias, que son causadas por anticuerpos IgE que se unen a antígenos de plantas y animales que no son parásitos o patógenos humanos. Estos antígenos con frecuencia tienen una relación genética y estructural con los antígenos de los helmintos que provocan una respuesta IgE en individuos infectados con helmintos. La ausencia de helmintos significa que en estas poblaciones el grupo T_H2 de la inmunidad humana probablemente se esté desarrollando de una forma anormal, que nunca antes había estado sujeta a selección natural y que puede no funcionar para ayudar a equilibrar la inflamación causada por los grupos T_H1 y T_H17 de la inmunidad. Además, la ausencia de helmintos habrá eliminado la selección natural para inmunidad para helmintos en estas poblaciones, lo que puede haber aumentado la selección para polimorfismos en los genes del sistema inmunitario que favorecen la inmunidad inflamatoria a base de T_H1 y de T_H17 (figura 14-39). La

“epidemia de alergia” actual probablemente haya surgido por una combinación de estos factores fundamentales, genéticos y del desarrollo.

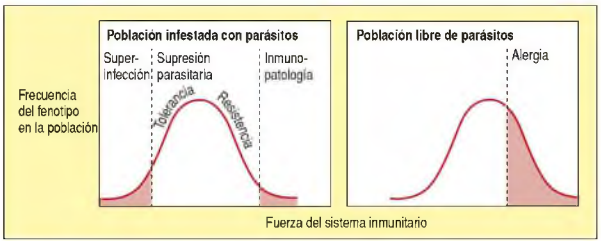


Figura 14-39 Evolución de la epidemia de alergia. En una población humana con infección endémica por parásitos hay un equilibrio entre los extremos (recuadro izquierdo). A un extremo del espectro hay personas demasiado tolerantes a los parásitos que presentan superinfección y una enfermedad parasitaria. En el otro extremo del espectro hay personas que presentan una respuesta antiparasitaria demasiado fuerte que daña los tejidos de la mucosa y provoca inmunopatología. La mayoría de las personas tiene un equilibrio entre tolerancia y resistencia a los parásitos que las hace relativamente saludables. En una población que ha erradicado a los parásitos (recuadro derecho), el sistema inmunitario no se desarrolla en presencia de parásitos y de IgE específica de parásitos y se pierde este equilibrio. Hay una mayor tendencia para la generación de respuestas inmunitarias inflamatorias mediadas por IgE dirigidas contra antígenos ambientales que son estructuralmente similares a los antígenos parasitarios. Estas respuestas causan alergia.

Preguntas

14-1 Identifique el par mal formado. (Elija todos los que apliquen.)

a. Hipersensibilidad tipo I: mastocitos, basófilos y eosinófilos
b. Hipersensibilidad tipo II: alergia a la penicilina
c. Hipersensibilidad tipo III: componentes modificados de la superficie celular
d. Hipersensibilidad tipo IV: linfocitos T_H1 CD4 o T CD8
e. Hipersensibilidad tipo III: proteínas terapéuticas no humanas
f. Hipersensibilidad tipo IV: proteínas humanas intracelulares modificadas
g. Hipersensibilidad tipo II: hipersensibilidad inmediata
h. Hipersensibilidad tipo I: enlace cruzado IgE

14-2 Si los linfocitos B que producen IgG4 de alta afinidad no son capaces de cambiar a IgE en una etapa tardía en la reacción del centro germinal durante una infección por helmintos, entonces _____. (Elija todas las que apliquen).

a. Seguirá una infección crónica
b. IgG4 activará a macrófagos para que secreten citocinas inflamatorias
c. Resultará una reacción de hipersensibilidad tipo III
d. No se activarán mastocitos, basófilos y eosinófilos
e. Se requiere una reacción de hipersensibilidad de tipo retrasado para erradicar la infección

14-3 Todos los siguientes son postulados de la hipótesis de la higiene excepto _____.

a. El uso diseminado de antibióticos interfiere con el uso y preparación del sistema inmunitario
b. La exposición en la infancia al microorganismo se reduce
c. Una disminución en las enfermedades alérgicas en los países desarrollados en comparación con los países en desarrollo
d. La selección impulsada por antibióticos de superbacterias altera el sistema inmunitario
e. Las prácticas de inmunización globalizadas afectan el desarrollo de una respuesta inmunitaria completamente funcional

14-4 En el contexto de IgE, explique por qué los mastocitos son más versátiles que los linfocitos B en relación con su respuesta al antígeno.

a. Porque los mastocitos poseen múltiples y diversos receptores para patógenos
b. Porque los linfocitos B expresan FcεRII, que es un receptor inhibitorio que suprime a los linfocitos B que producen anticuerpo IgE
c. Debido a que los mastocitos no sólo pueden inducirse para liberar mediadores inflamatorios ante el enlace cruzado de IgE en su superficie celular, también pueden fagocitar al antígeno unido a IgE a través de endocitosis mediada por el receptor
d. Debido a que los mastocitos se unen a diferentes moléculas IgE con varias especificidades para antígenos que pueden ser diversos en su estructura y origen biológico

14–5 El motivo por el que anti-IgE terapéutico es capaz de suprimir la respuesta alérgica es porque _____.

a. Anti-IgE estimula la endocitosis de IgE de la superficie de los mastocitos, eliminando su disponibilidad al antígeno
b. Anti-IgE cambia la conformación de IgE de modo que sólo pueda unirse a FcεRII
c. Cuando IgE se une a anti-IgE, su dominio de unión FcεRI está enmascarado
d. Anti-IgE induce la escisión de FcεR1 de la superficie celular pero sólo si FcεRI está ocupado por IgE

14–6 _____ tiene/tienen actividades biológicas en común con la histamina, pero son más potentes.

a. Prostaglandinas
b. Ácido araquidónico
c. Carboxipeptidasas
d. Eotaxina
e. leucotrienos

14–7 Eotaxina (CCL11) es una quimiocina de importancia clave para la emigración de los eosinófilos a los tejidos. ¿Cuál de las siguientes células producen esta quimiocina? (Elija todas las que apliquen.)

a. Células endoteliales activadas

b. Epitelio mucoso
c. Linfocitos T
d. Células de músculo liso
e. Monocitos
f. Células estrómicas de la médula ósea
g. Mastocitos

14–8 IL-4 e IL-13 son citocinas importantes que asisten en la polarización de linfocitos T estimulados por antígeno hacia una respuesta T_H2. ¿Cuál de los siguientes tipos celulares secretan estas citocinas durante las respuestas inmunitarias mediadas por IgE? (Elija todas las que apliquen.)

a. Eosinófilos
b. Linfocitos B
c. Mastocitos
d. Basófilos
e. Neutrófilos

14–9 Empareje el término en la columna A con su descripción en la columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Asma alérgica	1. Exposición ocular al alérgeno
b. Rinitis alérgica	2. Alergia leve a antígenos inhalados
c. Urticaria	3. Hiperreactividad a irritantes químicos
d. Asma crónica	4. Edema difuso que afecta el tejido subcutáneo profundo
e. Conjuntivitis alérgica	5. Erupciones cutáneas y flujo de líquido
f. Angioedema	6. Edema pruríticoelevado de la piel
g. Eczema	7. Alergias que afectan a los mastocitos submucosos de las vías respiratorias inferiores

14–10 Los alérgenos inhalados poseen cuál de las siguientes características

que promueven el cebado de los linfocitos T_H2 que impulsan las respuestas IgE. (Elija todas las que apliquen.)

a. Son proteínas
b. Se procesan en péptidos que unen HLA clase I
c. Muchos son proteasas
d. Se encuentran a dosis elevadas
e. Tienen un alto peso molecular
f. Son altamente solubles
g. Tienen baja solubilidad, que favorece el procesamiento

14–11

A. ¿Qué células producen FcεRII (CD23)?
B. Explique la estructura y función de FcεRII
C. Explique la función de FcεRII para promover la producción de IgE por los linfocitos B

14–12 El/La _____ ocurre 6–8 horas después de una respuesta alérgica tipo I inicial en que los mastocitos producen leucotrienos, quimiocinas y citocinas.

a. Reacción de Arthus
b. Reacción de fase tardía
c. Reacción de hipersensibilidad de tipo retrasado
d. Condición conocida como choque anafiláctico
e. Exantema cutáneo conocido como urticaria crónica

14–13 La anafilaxia sistémica es causada por la presencia de alérgeno en _____.

a. Las vías gastrointestinales
b. Las vías respiratorias
c. La circulación
d. La piel
e. Transfusiones sanguíneas sin compatibilidad

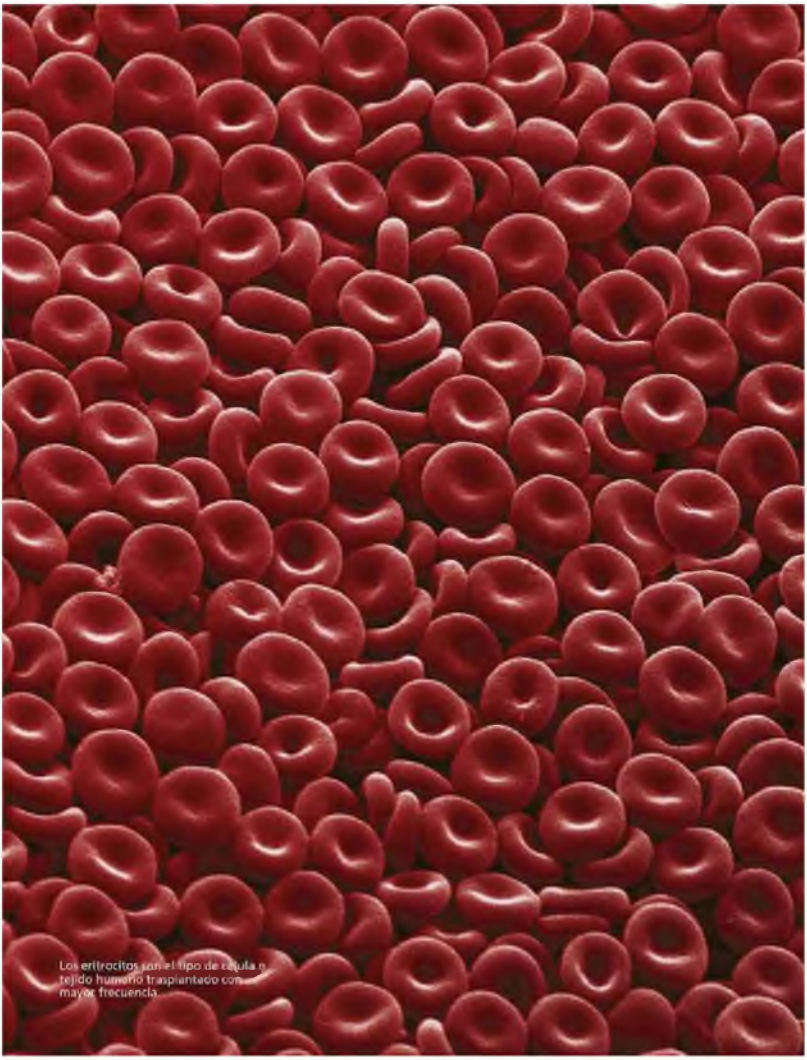
14–14 Se ha sugerido que complejos de IgE con alérgeno pueden transferirse de la madre al hijo y hacen al hijo más predispuesto a enfermedades alérgicas.

A. Identifique dos formas en que este tipo de sensibilización puede ocurrir.
B. ¿Qué molécula, encontrada en la superficie de la célula presentadora de antígeno y el linfocito B, tiene una función clave para mediar la producción de IgE específica de alérgeno por los linfocitos B fetales?.

14–15 Identifique tres fármacos que se administran para tratar reacciones alérgicas y explique cómo ejercen sus efectos.

14–16 Vianey Corominas, de 12 años de edad, sufre con regularidad problemas respiratorios relacionados con asma alérgica. Desde los dos años de edad ha presentado brotes de sibilancias y tos cuando entra en contacto con el gato propiedad de su tío, además de cada primavera y al final del verano. Los antihistamínicos orales y el salbutamol suelen controlar estos episodios, pero el día de ayer presentó una crisis grave y se le ingresó al hospital. Se recuperó después del tratamiento con un broncodilatador inhalado y esteroides intravenosos. Regresó a casa con indicaciones de completar un esquema de una semana del corticosteroide oral prednisona e inhalar salbutamol según se requiriera para tratar las sibilancias u opresión torácica. Se le indicó con claridad que no tomara los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) aspirina o ibuprofeno. ¿Cuál de los siguientes explica mejor porqué los pacientes con asma alérgica no deben tomar AINES?

a. Porque los AINES interferirán con la reacción de roncha y eritema si el paciente necesita someterse a pruebas cutáneas
b. Porque los AINES inhibirán la producción de receptores de leucotrieno
c. Porque los AINES inhiben la vía de la ciclooxigenasa y en consecuencia dirigen ácido araquidónico a la vía de la lipoxigenasa, haciendo que se produzcan más leucotrienos
d. Porque los AINES aumentan la velocidad a la que se regranulan los mastocitos
e. Porque los AINES favorecen el cambio de isotipo IgE



Los eritrocitos son el tipo de célula n
tejido humano trasplantado con
mayor frecuencia.

Capítulo 15

Trasplante de tejidos y órganos

El reemplazo del tejido enfermo, dañado o desgastado fue por siglos un sueño de la profesión médica. Para hacerlo realidad se requirió la solución de tres problemas básicos. Primero, los tejidos y órganos deben trasplantarse de formas que les permitan realizar sus funciones normales. En segundo lugar, debe mantenerse la salud tanto del receptor como del tejido u órgano por trasplantar durante la cirugía y los otros procedimientos realizados en el trasplante. En tercer lugar, debe impedirse que el sistema inmunitario del paciente responda al trasplante y provoque su rechazo.

Durante los últimos 60 años se han encontrado soluciones a estos problemas, y el trasplante ha progresado de ser un procedimiento experimental hasta convertirse en una opción terapéutica para diversos trastornos. En la práctica clínica, aún falta conseguir la supresión selectiva de la respuesta al tejido trasplantado, por lo que se realiza la supresión inespecífica utilizando diversos fármacos y anticuerpos. A diferencia de la vacunación, que estimula selectivamente la inmunidad contra un patógeno específico, el trasplante implica manipulaciones que causan la desactivación generalizada de la respuesta inmunitaria.

La primera parte del capítulo considera la transfusión sanguínea, la forma más frecuente de trasplante de tejido, y también muestra cómo las respuestas deletéreas que presenta el sistema inmunitario contra los tejidos trasplantados son ejemplos de las reacciones de hipersensibilidad tipo II, III y IV. Los trasplantes pueden ser de células en suspensión, como las transfusiones sanguíneas, o sólidos, como un trasplante renal, y difieren en la forma en que se realizan y cómo estimulan las respuestas inmunitarias dañinas. La segunda parte de este capítulo examina el trasplante de los órganos sólidos, con énfasis en el riñón, que es el órgano trasplantado con mayor frecuencia. La última parte del capítulo se relaciona con los trasplantes de células en suspensión que contienen células troncales hematopoyéticas obtenidas de la médula ósea, sangre periférica o sangre del cordón umbilical. Como grupo, estos procedimientos se conocen como trasplantes de células hematopoyéticas o trasplantes de células troncales hematopoyéticas.

El trasplante alogénico puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad

En la mayoría de los tipos de trasplante hay un beneficio considerable si el donador y el receptor tienen tipos compatibles de tejido que pueden coexistir sin provocar una respuesta inmunitaria demasiado fuerte. En esta situación, el donador y el receptor se definen como histocompatibles. Los antígenos importantes en la transfusión sanguínea son los antígenos ABO y Rhesus D del grupo sanguíneo de la superficie del eritrocito. En el trasplante de órganos y células hematopoyéticas es importante que haya compatibilidad para los antígenos HLA clase I y II. Cuando el donador y el receptor no son histocompatibles, es probable que ocurra una reacción de hipersensibilidad.

15-1 La sangre es el tejido trasplantado más frecuente

En 1812, la transfusión sanguínea fue el primer trasplante en salvar una vida humana y desde entonces el uso y el éxito del procedimiento ha aumentado de forma considerable. La transfusión de algún componente sanguíneo (principalmente paquete eritrocitario) es el procedimiento de trasplante clínico más común en medicina clínica y una de cada cuatro personas la recibe alguna vez en el trascurso de su vida. Se emplea cuando ocurre una pérdida masiva de sangre a causa de traumatismo, cirugía, parto o enfermedad, y el paciente requiere la reposición inmediata de líquido, proteínas o eritrocitos. Hoy día, la sangre de donadores suele separarse en eritrocitos, plasma y plaquetas, y sólo se transfunden los componentes que el paciente necesita. El plasma repone líquido y evita la hemorragia, los eritrocitos mejoran la respiración y el metabolismo, y las plaquetas facilitan la coagulación para prevenir hemorragias.

Cuatro propiedades de la sangre han ayudado a su uso extenso como un tejido trasplantado. En primer lugar, la sangre se dona sin problemas por individuos sanos y a intervalos regulares, sin comprometer su salud. En segundo lugar, el procedimiento de la transfusión sanguínea es simple y poco costoso comparado con el trasplante de un órgano sólido, pues sólo requiere la infusión intravenosa de un aloinjerto líquido o en suspensión. En tercer lugar, por lo general se requiere que los componentes sanguíneos sólo funcionen por un tiempo limitado, pues en unas cuantas semanas la médula ósea del paciente repone la pérdida. Esta demanda es menos exigente que la que se requiere de los órganos trasplantados, como corazón o riñón, que necesitan funcionar durante años. Por último, los eritrocitos, no expresan moléculas de complejo principal de histocompatibilidad (MHC) polimórfico clase I o clase II, las principales barreras genéticas al trasplante de otros tejidos y órganos.

15-2 Antes de una transfusión sanguínea, los donadores y receptores se someten a pruebas de compatibilidad para antígenos ABO y Rhesus D

Para una transfusión exitosa, el donador y el receptor deben ser compatibles para el **sistema ABO** de antígenos polimórficos presentes en la superficie del eritrocito. La base molecular para estos antígenos es el polimorfismo estructural en el componente carbohidrato de los glucolípidos y de una glucoproteína llamada banda 3 de la membrana del eritrocito (figura 15-1). De los tres antígenos, A y B pueden causar trastornos cuando están presentes en los eritrocitos trasfundidos, en tanto que el antígeno O es poco común que cause un trastorno.

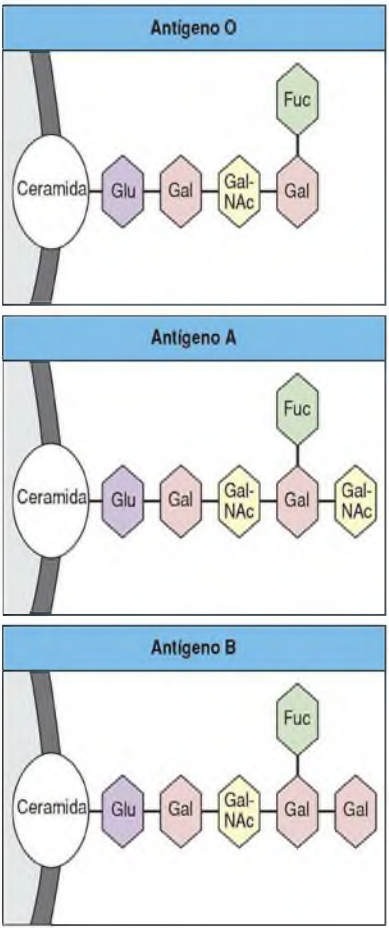

Antígeno O
Fuc
Ceramida
Glu
Gal
Gal-NAc
Gal
Antígeno A
Fuc
Ceramida
Glu
Gal
Gal-NAc
Gal
Gal-NAc
Antígeno B
Fuc
Ceramida
Glu
Gal
Gal-NAc
Gal
Gal

Figura 15-1 Estructuras de los antígenos de los grupos sanguíneos ABO. Los antígenos ABO surgen de una familia de glucolípidos en la superficie del eritrocito. Su estructura central consiste del lípido ceramida, unido a un oligosacárido que consiste de glucosa (Glu), galactosa (Gal), N-acetil galactosamina (GalNAc), galactosa y fucosa (Fc). En personas del grupo sanguíneo O éste es el único glucolípido elaborado. Las personas del grupo sanguíneo A tienen una enzima que añade una N-acetil galactosamina, para formar el antígeno A. Las personas del grupo sanguíneo B tienen una enzima que añade una galactosa adicional a la estructura central, formando el antígeno B. Los eritrocitos de las personas de los grupos sanguíneos A y B también expresan la estructura central sola, por lo que no se elaboran aloanticuerpos contra O.

Los antígenos de los grupos sanguíneos A y B, pero no el antígeno O, tienen una similitud estructural con los carbohidratos de superficie celular de las bacterias comensales frecuentes a las que todos están expuestos. Las personas que carecen del antígeno A o B, o ambos, elaboran anticuerpos contra los carbohidratos correspondientes de las bacterias comensales. Así, el suero de una persona con grupo sanguíneo O invariablemente contiene anticuerpos IgM contra los antígenos A y B. Si a esta persona se le transmite por error con eritrocitos del grupo A o grupo B, los anticuerpos se unen a los eritrocitos trasfundidos, causando fijación del complemento y depuración rápida de los eritrocitos de la circulación. Cuatro tipos de sangre –O, A, B y AB- representan a la gran mayoría de las personas. En consecuencia, existen 16 posibles combinaciones de donadores y receptores, de los cuales nueve son compatibles en las transfusiones sanguíneas y siete no lo son (figura 15-2). La incompatibilidad para el sistema Rhesus (Rh) de los antígenos de grupo sanguíneo también es deletérea para el resultado de la transfusión de sangre, en particular la presencia y ausencia del antígeno Rhesus D (RhD). La transfusión de pacientes que carecen de RhD con sangre de un donador positivo a RhD induce una respuesta de anticuerpos contra RhD, que hace que cualquier transfusión posterior con eritrocitos RhD positivos sea peligrosa. Para mujeres negativas a RhD, sus futuros embarazos potencialmente son susceptibles de padecer enfermedad hemolítica del recién nacido (véase la sección 11-12).

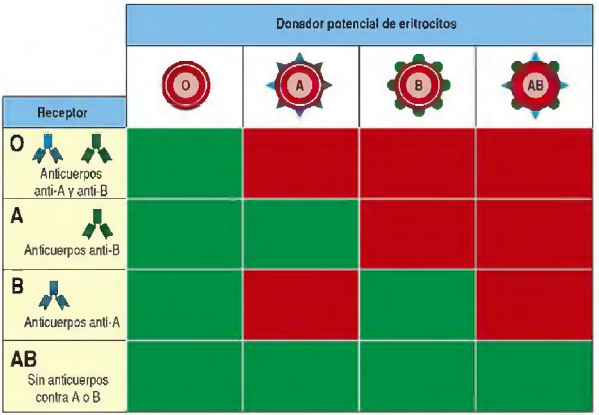


Figura 15-2 Los donadores y receptores para transfusión sanguínea deben ser compatibles para el sistema ABO de los antígenos del grupo sanguíneo. Las bacterias intestinales comunes portan antígenos que se parecen a los antígenos del grupo sanguíneo A y B. Para individuos que carecen de A, B o ambos antígenos del grupo sanguíneo A y B, los antígenos bacterianos estimulan una respuesta de anticuerpos contra el antígeno del grupo sanguíneo correspondiente (columna izquierda); así, los individuos tipo O, que carecen de A y B, tienen tanto anticuerpos anti-A y anti-B, en tanto que los individuos AB no tienen ninguno. Las combinaciones de los grupos sanguíneos del donador y del receptor que permiten las transfusiones de eritrocitos se indican por los recuadros verdes; las combinaciones que resultarían en una reacción inmunitaria, y que deben evitarse, se indican en los recuadros rojos.

15-3 La incompatibilidad de antígenos de grupo sanguíneo causan reacciones de hipersensibilidad tipo II

El mecanismo inmunitario subyacente provocado por la incompatibilidad ABO es idéntico al de la reacción de hipersensibilidad tipo II (véase la sección 14-1). En las reacciones de hipersensibilidad tipo II a penicilina, el antígeno extraño en los eritrocitos es resultado de una modificación química inducida por el fármaco, en tanto que el antígeno extraño en un eritrocito trasfundido es una azúcar adicional que está presente en los glucolípidos de superficie celular. Además de contrarrestar el objetivo de la transfusión de eritrocitos, estas reacciones hemolíticas pueden causar fiebre, escalofrío, choque, insuficiencia renal e incluso la muerte. Para evitar estas peligrosas reacciones de hipersensibilidad tipo II, todos los pacientes que requieren una transfusión de eritrocitos y toda la sangre donada deben someterse a tipificación serológica para los antígenos ABO y RhD. Sólo entonces se trasfunden con eritrocitos compatibles en cuanto a tipo ABO y RhD (figura 15-3). De las 64 combinaciones de donador y receptor, 27 son compatibles para transfusión de eritrocitos. El determinar la compatibilidad de los antígenos de grupo sanguíneo es mucho más simple que determinar la compatibilidad de antígenos HLA para trasplante de otros tejidos.

Compatibilidad en la donación de eritrocitos

		Tipo sanguíneo del donador							
Tipo sanguíneo del receptor		O RhD$^-$	O RhD$^+$	A RhD$^-$	A RhD$^+$	B RhD$^-$	B RhD$^+$	AB RhD$^-$	AB RhD$^+$
	O RhD$^-$	■							
	O RhD$^+$	■	■						
	A RhD$^-$	■		■					
	A RhD$^+$	■	■	■	■				
	B RhD$^-$	■				■			
	B RhD$^+$	■	■			■	■		
	AB RhD$^-$	■		■		■		■	
	AB RhD$^+$	■	■	■	■	■	■	■	■
Frecuencia (%)		6.6	37.4	6.3	35.7	1.5	8.5	0.6	3.4

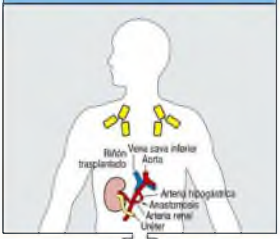
Figura 15-3 Compatibilidad de los antígenos eritrocíticos ABO y Rhesus en la transfusión sanguínea. Aunque existen muchos antígenos eritrocíticos distintos, los que son importantes en la práctica clínica son los antígenos A, B y O y el antígeno Rhesus D (RhD). La letra O no representa un antígeno específico, sino la ausencia de los antígenos A y B. Los rectángulos verdes muestran las combinaciones de donador y receptor de sangre que permiten una transfusión exitosa. Las personas O RhD– carecen de los tres antígenos (A, B y Rhesus D) y en teoría pueden proporcionar eritrocitos a cualquier persona, pero sólo pueden recibirla de otros donadores O RhD–. En contraste, las personas AB Rh+ tienen los tres antígenos en teoría pueden aceptar eritrocitos de cualquier donador pero sólo pueden proporcionarla a otros donadores AB Rh+. La línea inferior de la figura indica la frecuencia de los ocho tipos sanguíneos en la población estadounidense.

Se conocen alrededor de otros 30 sistemas de antígenos de grupos sanguíneos polimórficos, pero en comparación con ABO y Rhesus, es menos probable que sus diferencias causen incompatibilidad para transfusión sanguínea. En lugar de tipificar a los donadores y receptores para estos otros grupos sanguíneos, se toma un abordaje diferente para prevenir que se realicen transfusiones cuando estos antígenos puedan causar complicaciones. Para identificar estos anticuerpos, se analiza el suero de los pacientes antes de la transfusión en cuanto a reactividad con eritrocitos de diferentes donadores que se han seleccionado para transfusión con base en sus tipos ABO y RhD (véase la figura 15-3). Sólo los eritrocitos que no se unen a anticuerpos en la sangre del paciente se usan para transfusión. La valoración directa de la compatibilidad se conoce como prueba de compatibilidad cruzada. Las pruebas de compatibilidad cruzada no se realizan entre los eritrocitos del paciente y el suero de la sangre del donador porque cuando los anticuerpos del donador de la sangre transfundida se unen con los eritrocitos del receptor no tienen un efecto deletéreo. La cantidad de anticuerpo del donador es tan pequeña comparada con la cantidad de eritrocitos del receptor que la cantidad de anticuerpo es insuficiente para desencadenar hemólisis. Los anticuerpos contra los antígenos del grupo sanguíneo no ABO, no Rhesus se elaboran en pacientes que han recibido numerosas transfusiones sanguíneas. Algunos de estos pacientes han elaborado tantos aloanticuerpos diferentes que se vuelve difícil encontrar algún donador de eritrocitos al que no reaccionen.

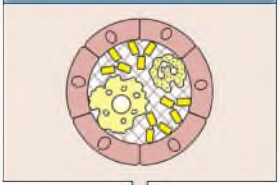
15-4 El rechazo hiperagudo de los órganos trasplantados es una reacción de hipersensibilidad tipo II

Los antígenos ABO están presentes tanto en los eritrocitos como en todas las células que forman parte del cuerpo humano, en especial en las células endoteliales de los vasos. Éste es un factor importante en el trasplante de órganos sólidos, en especial para los riñones que tienen gran vascularidad. Si un paciente tipo O recibiera un riñón de un donador tipo A, los anticuerpos anti-A en la circulación del receptor se unirían rápidamente a los vasos sanguíneos de todo el injerto. Al fijar complemento en toda la vasculatura del injerto, los anticuerpos IgM producirían un rechazo muy rápido del órgano trasplantado (figura 15-4). Este tipo de rechazo, llamado **rechazo hiperagudo**, puede ocurrir incluso antes de que un paciente trasplantado salga del quirófano. El único tratamiento posible es retirar el riñón y regresar al paciente a diálisis. El rechazo hiperagudo es la forma más devastadora de rechazo de órganos trasplantados y es una forma extrema de reacción de hipersensibilidad tipo II (véase la sección 14-1) debido a que la vasculatura se recubre por completo con anticuerpos. A fin de evitar el rechazo hiperagudo, se determina el tipo ABO de donadores y receptores y se realizan pruebas de compatibilidad cruzada de antígenos de grupo sanguíneo ABO.

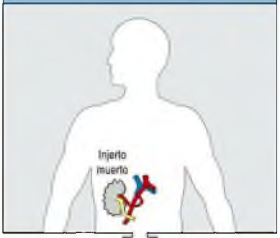
Se injerta un riñón sano en él paciente con insuficiencia renal y anticuerpos preexistentes contra antígenos de grupo sanguíneo del donador



Los anticuerpos contra antígenos de grupo sanguíneo del donador se unen al endotelio vascular del injerto, lo cual inicia una respuesta inflamatoria que ocluye vasos sanguíneos



El injerto se hincha y adquiere un tono púrpura a causa de la hemorragia



Fracaso del injerto

Figura 15-4 El rechazo hiperagudo es una reacción de hipersensibilidad tipo II causada por la unión de anticuerpos preexistentes al injerto. Antes del trasplante, algunos receptores han producido anticuerpos que reaccionan con antígenos ABO o HLA clase I del donador. Cuando el órgano del donador se injerta en tal receptor, los anticuerpos se unen de inmediato al endotelio vascular, e inician las cascadas del complemento y de la coagulación. Los vasos sanguíneos en el injerto son obstruidos por coágulos y presentan fugas, lo que causa hemorragia dentro del injerto. El injerto aumenta de volumen, se torna púrpura por la presencia de sangre desoxigenada, y muere. En el trasplante de células hematopoyéticas, no se requiere la compatibilidad ABO.

Dado que las moléculas HLA clase I se expresan de manera constitutiva en el endotelio vascular, anticuerpos preexistentes contra polimorfismos de HLA clase I también pueden causar rechazo hiperagudo. Por tanto, es esencial que los receptores de trasplantes no tengan anticuerpos que se unan a los alotipos HLA clase I del órgano trasplantado. Los anticuerpos contra HLA clase II contribuyen en menor medida al rechazo hiperagudo. En condiciones normales no se expresan moléculas HLA clase II en el endotelio vascular, pero su expresión puede ser inducida por una infección, inflamación o traumatismo, todo lo cual ocurre durante el trasplante.

Debido a que no se ha encontrado un método confiable para revertir el rechazo hiperagudo, este tipo de reacción se evita eligiendo donadores y receptores compatibles. La afinidad se valora con una prueba de compatibilidad cruzada, en la cual el suero sanguíneo del posible receptor se valora en busca de anticuerpos que se unan a los leucocitos del posible donador. La prueba de compatibilidad cruzada tradicional detecta anticuerpos en el suero del paciente que desencadenan la lisis mediada por complemento de los linfocitos del donador. El ensayo suele realizarse en linfocitos B y T separados, de modo que puedan distinguirse las reactividades debidas a anticuerpos contra moléculas HLA clase I y clase II: los anticuerpos anti- HLA clase I reaccionan tanto con linfocitos B como con linfocitos T, mientras que los anticuerpos contra HLA clase II sólo reaccionan con linfocitos B. En un ensayo de compatibilidad cruzada más sensible se usa citometría de flujo para analizar la unión de los anticuerpos del paciente a los linfocitos del posible donador (véase la figura 4-13, p. 89). Esto permite detectar todos los isotipos de anticuerpos, no sólo los que fijan complemento.

15-5 Pueden producirse anticuerpos anti-HLA durante el embarazo, transfusión sanguínea o trasplantes previos

En algunos casos, los posibles receptores de trasplantes ya han producido anticuerpos antiHLA clase I y clase II. La situación natural en que esto ocurre es el embarazo. En casi todos los embarazos el feto expresa isoformas HLA paternas que no son parte del tipo HLA de la madre y tienen el potencial de estimular una respuesta inmunitaria alorreactiva. Durante la gestación, la anatomía de la placenta separa las circulaciones fetal y materna. Esto disminuye que los linfocitos B y T de la madre sean estimulados por aloantígenos fetales (figura 15-5). Con el traumatismo del parto, cuando la madre, el niño y la placenta se separan de manera forzada, células y productos de origen fetal ingresan en la circulación materna y estimulan una respuesta inmunitaria. Es posible que se produzcan anticuerpos contra cualquier alotipo HLA paterno que el bebé exprese y no sean portados por la madre. Con embarazos sucesivos pueden producirse concentraciones crecientes de anticuerpos antiHLA, y las mujeres multíparas son la principal fuente de los sueros antiHLA que se utilizan en tipificación serológica de HLA. La presencia de anticuerpos antiHLA en la circulación materna no tiene efectos perjudiciales en embarazos subsecuentes, pero complica cualquier búsqueda futura de un donador de órgano compatible en caso necesario.

La madre y el padre suelen diferir en el tipo HLA clase I y clase II
+
Durante la gestación, ni las células del feto ni la circulación fetal se exponen a células del sistema inmunitario adaptativo materno
Placenta
El traumatismo del nacimiento expone la circulación materna a células fetales y estimula la producción de anticuerpos contra HLA paterno
placenta
Bazo

Figura 15-5 El embarazo es la situación natural que induce la producción de anticuerpos antiHLA. Con muy pocas excepciones, la madre y el padre en las familias humanas tienen diferentes tipos HLA (recuadro superior). Cuando la madre se embaraza porta por nueve meses un feto que expresa un haplotipo HLA de origen materno (en rosa) y un haplotipo HLA de origen paterno (en azul) (recuadro central). Aunque las moléculas HLA clase I y clase II expresadas por el feto son aloantígenos contra los cuales en sistema inmunitario de la madre tiene el potencial de reaccionar, el feto no provoca tal respuesta durante el embarazo y está protegido contra anticuerpos o linfocitos T aloreactivos preexistentes. El traumatismo del parto, que separa físicamente a la madre, el bebé y la placenta, permite que células y antígenos fetales ingresen en la circulación materna y estimulen una respuesta inmunitaria adaptativa a las moléculas HLA heredadas del padre (recuadro inferior).

Las transfusiones también pueden inducir la producción de anticuerpos antiHLA. En la transfusión de eritrocitos no se valora el tipo HLA, restringiéndose la compatibilidad sólo a los tipos ABO y Rhesus D. De este modo, la presencia residual de leucocitos y plaquetas con incompatibilidad de HLA en una transfusión de eritrocitos puede generar anticuerpos específicos para los alotipos HLA del donador. Los pacientes que han recibido múltiples transfusiones de eritrocitos han sido estimulados por muchos alotipos HLA y pueden desarrollar anticuerpos que reaccionan con las células de la mayoría de las demás personas en la población. Para determinar el grado al que un paciente que necesita un trasplante ha sido sensibilizado a posibles donadores, se analiza el suero del paciente en cuanto a reactividad con los leucocitos obtenidos de un grupo representativo de individuos de la población. El número de reacciones positivas se expresa como un porcentaje de **anticuerpo reactivo a grupo (PRA)**. A mayor valor del PRA, más difícil será encontrar un donador de órgano compatible.

Un tercer modo en que los pacientes desarrollan anticuerpos anti-HLA es por trasplante previo de órgano. En nuestros días, en que el trasplante es una práctica sistemática desde hace 35 años, muchos pacientes han recibido más de un trasplante. Como en el caso de las transfusiones, cuantos más trasplantes ha recibido una persona, tanto mayor tiende a ser su porcentaje de PRA.

15-6 El rechazo del trasplante y la enfermedad de injerto contra huésped son reacciones de hipersensibilidad tipo IV

Las respuestas inmunitarias contra tejidos u órganos trasplantados son causadas por diferencias genéticas entre el donador y el receptor, de las cuales las más importantes son las diferencias antigénicas en las moléculas HLA clase I y clase II, altamente polimórficas. Ésta es la razón por la cual estos antígenos se conocen en general como **antígenos de trasplante** o antígenos principales de histocompatibilidad. El complejo de genes que codifica los antígenos de trasplante tiene el nombre general de complejo principal de histocompatibilidad (MHC), aunque recibe varios nombres en diferentes especies (por ejemplo, complejo HLA en el ser humano y el complejo H-2 en ratones) y su papel central en las funciones de los linfocitos T se describe en el capítulo 5. Los autoantígenos, como las moléculas MHC, que varían entre los miembros de la misma especie, se conocen como **aloantígenos**; las respuestas inmunitarias que provocan se conocen como alorreacciones (véase la sección 5-23). Una rama de la inmunología, la **inmunogenética**, se dedica a la genética de los aloantígenos y su impacto sobre el sistema inmunitario.

En el trasplante clínico pueden ocurrir dos tipos distintos de alorreacción, según el tipo de tejido trasplantado. El trasplante de órganos sólidos, como el riñón y el corazón, es un procedimiento quirúrgico en que el órgano enfermo del paciente es remplazado con un órgano sano del receptor. En esta situación, las alorreacciones desarrolladas por el sistema inmunitario del receptor se dirigen contra las células del injerto y pueden destruirlas, por un proceso llamado **rechazo de injerto** (figura 15-6, recuadro izquierdo).

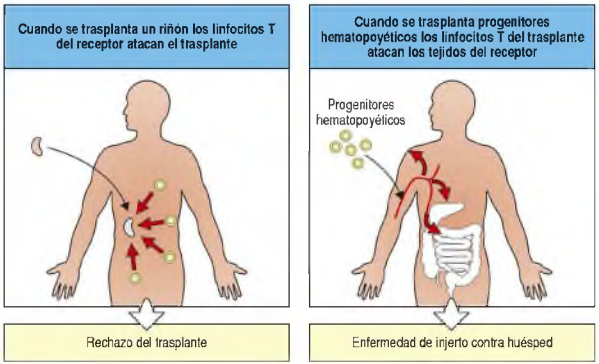


Figura 15-6 Alorreacciones en el rechazo de trasplante y la reacción de injerto contra huésped. Como se muestra en el recuadro de la izquierda, el rechazo de un órgano trasplantado ocurre cuando el receptor produce una respuesta inmunitaria contra él. La enfermedad de injerto contra huésped ocurre cuando los linfocitos T presentes en la médula ósea trasplantada atacan los tejidos del receptor o huésped, principalmente la piel, hígado e intestinos, como se muestra en el recuadro de la derecha.

Se presenta una situación distinta en el trasplante de células troncales hematopoyéticas, el tratamiento para pacientes con una inmunodeficiencia genética grave o cánceres hematopoyéticos. En este procedimiento no quirúrgico, el sistema hematopoyético del receptor se destruye primero mediante quimioterapia y radiación. El enfermo recibe entonces, mediante transfusión intravenosa, un injerto líquido que contiene células hematopoyéticas sanas o progenitores hematopoyéticos del donador. En el año siguiente, el injerto gradualmente reconstituye un nuevo sistema hematopoyético en la persona.

Las principales alorreacciones que ocurren después de un trasplante de células hematopoyéticas se deben a los linfocitos T del donador en el injerto, que responden a los tejidos sanos del receptor y los atacan. Este tipo de respuesta alorreactiva de linfocitos del donador se denomina **reacción de injerto contra huésped (GVHR)**. Esto causa la **enfermedad de injerto contra huésped (GVHD)**, la cual, con grados de intensidad variables, afecta casi a todos los pacientes que reciben un trasplante de

células troncales hematopoyéticas (figura 15-6, recuadro derecho). Durante varios años, la única fuente de trasplante de células hematopoyéticas era un aspirado, obtenido por medios quirúrgicos, de médula ósea de un donador. Este procedimiento se conocía entonces como **trasplante de médula ósea**. De forma subsecuente, se han desarrollado técnicas para obtener células hematopoyéticas de la sangre periférica del donador o de la sangre del cordón umbilical después del nacimiento. Debido a que existen varias fuentes de células hematopoyéticas, los procedimientos se denominan de forma colectiva como **trasplante de células hematopoyéticas** o **trasplante de progenitores hematopoyéticos.**

Dado que normalmente las personas no generan una respuesta inmunitaria contra sus propios tejidos, aquellos que se trasplantan de un sitio a otro en la misma persona no son rechazados. Este tipo de trasplante, llamado **autoinjerto o autólogo**, se emplea para tratar a pacientes que han sufrido quemaduras. La piel de partes intactas del cuerpo se injerta en las zonas quemadas, donde se facilita la curación de las lesiones. También se evitan las diferencias inmunogenéticas cuando se trasplanta tejido entre gemelos idénticos. El primer trasplante renal exitoso, en 1954, implicó la donación de un riñón de un donador sano a su gemelo, quien tenía insuficiencia renal. El trasplante entre gemelos genéticamente idénticos se denomina **trasplante singénico** o **isoinjerto**. Un trasplante entre dos individuos genéticamente distintos es un **aloinjerto** o **trasplante alogénico.**

Resumen

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II ocurren después que una persona con anticuerpos IgM o IgG contra antígeno de grupo sanguíneo A, B o Rhesus D respectivamente se trasfunde con eritrocitos que portan el antígeno. Se induce una reacción hemolítica masiva con efectos sistémicos. Las reacciones de hipersensibilidad tipo II también ocurren cuando una persona con anticuerpos IgM contra el antígeno del grupo sanguíneo A o B se trasplanta con un riñón que expresa el antígeno blanco en el endotelio vascular. Al recubrir los vasos sanguíneos, la IgM inicia una reacción inflamatoria masiva que destruye de forma instantánea el tejido trasplantado y amenaza la vida del receptor. Este rechazo hiperagudo también ocurre si el receptor tiene anticuerpos contra antígenos HLA clase I expresados por el endotelio renal. Los receptores trasplantados con un riñón sin correspondencia HLA que no tienen anticuerpos preexistentes contra los antígenos HLA extraños establecen una respuesta primaria que hace que los linfocitos T efectores ataquen al riñón injertado en una reacción de hipersensibilidad tipo IV que puede conducir a su rechazo agudo. Los anticuerpos contra antígenos de grupo sanguíneo no tienen relevancia en el trasplante de células hematopoyéticas, pero las diferencias de antígeno HLA pueden activar los linfocitos T derivados del donador en el trasplante a través de los antígenos HLA del receptor. Esto produce linfocitos T efectores alorreactivos que atacan a muchos tejidos del cuerpo, causando una reacción de hipersensibilidad tipo IV sistémica conocida como enfermedad de huésped contra injerto.

Trasplante de órganos sólidos

El trasplante de órganos es ya un procedimiento clínico sistemático que salva y prolonga muchos miles de vidas humanas. En esta parte del capítulo se analizan los mecanismos inmunitarios que causan el rechazo de órganos trasplantados y las estrategias genéticas, los fármacos inmunosupresores y otras terapias que se emplean para evitar, prevenir y tratar el rechazo. Se hace hincapié en el riñón, porque se le trasplanta con frecuencia y es vulnerable al rechazo.

15-7 El trasplante de órgano implica procedimientos que causan inflamación en el órgano donado y en el receptor

Los pacientes que reciben un trasplante de órgano suelen tener el antecedente de enfermedad en la cual el órgano por sustituir ha degenerado de manera gradual. A menudo hay un componente inmunitario en esta degradación, como el depósito de inmunocomplejos, que ocasiona daño e insuficiencia renales. Antes del trasplante, los pacientes con insuficiencia renal se mantienen en diálisis, un procedimiento que causa inflamación debido a una interacción de membranas de diálisis y proteínas del suero. En consecuencia, el posible receptor ya tiene inflamación antes del trasplante, y ese estado exacerba el daño causado por la cirugía del trasplante. Así, al recibir un órgano el cuerpo del receptor está preparado y listo para dirigir inmunorreacciones innatas y adaptativas contra en tejido trasplantado.

Los órganos que se trasplantarán también están inflamados. En el caso de órganos de cadáver –esto es, los que proceden de un donador cadavérico–, el donador habrá muerto de manera violenta o estresante, y los procedimientos utilizados para extirpar los órganos y trasladarlos al centro de trasplantes contribuyen al estrés (figura 15-7). Durante este tiempo, los órganos se privan de sangre, un estado que se denomina **isquemia**. La isquemia daña los vasos sanguíneos y tejidos de los órganos a través de activación del endotelio y del sistema del complemento, infiltración por leucocitos inflamatorios, y producción de citocinas. El éxito del trasplante depende en gran medida de que se limite el daño causado por la isquemia. En el trasplante de riñón o hígado es posible emplear un donador sano vivo, lo cual conlleva una gran ventaja. La donación y el trasplante se realizan al mismo tiempo y en el mismo lugar, con mínimo tiempo de isquemia. Este método se ha usado principalmente en el caso de donadores y receptores emparentados, pero se está ampliando a familiares sin consanguinidad, por ejemplo cónyuges. Debido a que hay menos inflamación y daño tisular en el caso de órganos de donadores vivos, el éxito del trasplante depende menos de incompatibilidad de HLA que el trasplante de donadores cadáveres.

Figura 15-7 El trasplante clínico implica un órgano donado y un receptor, ambos con estrés e inflamación. Los dibujos ilustran una secuencia típica de sucesos que ocurre antes del trasplante de un órgano de cadáver.

15-8 El rechazo agudo es una hipersensibilidad tipo IV causada por linfocitos T efectores que reaccionan a diferencias en HLA entre donador y receptor

La mayoría de los trasplantes de órgano se realizan pese a alguna diferencia en HLA clase I o clase II (o ambas). En esta situación, la población de linfocitos T vírgenes del receptor incluye clonas de linfocitos T alorreactivas que son específicas para los alotipos HLA del tejido trasplantado que no son compartidos por el receptor. Los linfocitos T CD8 reaccionan a las diferencias de HLA clase I, y los linfocitos T CD4 lo hacen a las diferencias de HLA clase II. La respuesta de linfocitos T alorreactivos produce linfocitos T CD4 y CD8 efectores, ambos capaces de atacar al órgano injertado y destruirlo (figura 15-8). Esto se denomina **rechazo agudo** y es una forma de reacción de hipersensibilidad tipo IV. A diferencia del rechazo hiperagudo, requiere varios días para desarrollarse, durante los cuales se activan los linfocitos T para dividirse y diferenciarse en células efectoras. Esto da tiempo al médico de trasplantes para implementar intervenciones que reduzcan o prevengan el rechazo agudo. Para evitar el rechazo agudo, se acondiciona a todos los pacientes de trasplante con fármacos inmunosupresores antes del trasplante, y se mantienen con ellos después de éste. Se vigila con sumo cuidado a los pacientes en busca de signos de rechazo agudo y se les trata con fármacos inmunosupresores adicionales o anticuerpos antilinfocitos T cuando ocurran.

Figura 15-8 Aspecto macroscópico de un riñón que sufrió rechazo agudo. El injerto rechazado está hinchado y tiene zonas hemorrágicas de color rojo oscuro y zonas grises de tejido necrótico. Cortesía de B.D. Kahan

El estado de inflamación del órgano trasplantado activa sus células dendríticas. Estas células dendríticas derivadas del donador migran al tejido linfático secundario receptor, donde se establecen en la zona de linfocitos T y presentan complejos de MHC del donador y péptidos propios del donador a los linfocitos T circulantes del receptor. Dado que diferentes alotipos HLA se unen a diferentes grupos de péptidos propios, cada alotipo selecciona un repertorio distinto de receptores del linfocito T durante la selección tímica. En consecuencia, el repertorio de linfocitos T seleccionado por el tipo HLA del receptor contiene numerosas clonas de linfocitos T que pueden reaccionar a los complejos HLA:péptido propio presentados por células donadoras de diferente tipo HLA. Por esta razón, las respuestas de linfocitos T alorreactivos estimuladas por diferencias de HLA son más intensas que las respuestas de linfocitos T a una vacuna o a un patógeno. Muchas clonas de linfocitos T alorreactivos tienen un fenotipo de memoria, lo cual revela que originalmente fueron estimuladas y expandidas en respuesta a patógenos y presentan reactividad cruzada con HLA alogénico. Este tipo de respuesta alorreactiva, en la cual linfocitos T del receptor son estimulados por interacción directa de sus receptores con las moléculas HLA alogénicas expresadas por células dendríticas del donador, se denomina **vía directa de alorreconocimiento** (figura 15-9). Produce linfocitos T efectores que migran al tejido trasplantado, donde los linfocitos Th1 activan a los macrófagos residentes para inflamar más el tejido, y los linfocitos T CD8 de manera sistemática destruyen las células del tejido trasplantado.

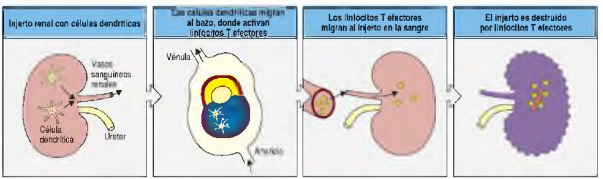


Figura 15-9 Rechazo agudo de un injerto de riñón a través de la vía directa de alorreconocimiento. Las células dendríticas en el injerto portan en sus superficies complejos de moléculas HLA y péptidos del donador. Las células dendríticas viajan al bazo, donde se mueven a las áreas de linfocitos T. Aquí, activan a los linfocitos T alorreactivos. Después de la activación, los linfocitos T efectores viajan en la sangre al órgano trasplantado, donde atacan células que expresan los complejos peptídicos y ya sea HLA clase I o HLA clase II reconocidos por sus receptores de linfocitos T.

15-9 Las diferencias de HLA entre donador y receptor del trasplante activan numerosos linfocitos T alorreactivos

Se ha visto aquí el uso de la prueba de compatibilidad cruzada serológica de manera prospectiva para examinar el modo en que los anticuerpos de un paciente podrían reaccionar con sangre transfundida o tejidos trasplantados. Mediante el uso de la **reacción mixta de linfocitos (MLR),** una prueba celular análoga, valora el grado en que los linfocitos T de un paciente reaccionarán al órgano trasplantado de un donador vivo. **Células mononucleares de sangre periférica (**PBMC, que incluyen muchos linfocitos y monocitos) del paciente que requiere un trasplante se cultivan juntas durante cinco días con células aisladas de forma similar del donador prospectivo. Además, las células del donador se irradian letalmente, de modo que no respondan a las células del paciente pero sigan siendo capaces de estimular a los linfocitos T (figura 15-10, recuadro superior). Durante el cultivo de cinco días, se establece una respuesta inmunitaria primaria en la que los linfocitos T vírgenes que tienen receptores que reconocen HLA clase I y II alogéneico se estimulan para dividirse y diferenciarse en linfocitos T CD4 y CD8 efectores. En el curso del cultivo se mide la proliferación de linfocitos T (figura 15-10, recuadro inferior izquierdo). Al final del cultivo se valora la población de linfocitos T efectores en cuanto a su capacidad para destruir células del donador (figura 15-10, recuadro inferior derecho). Así, la reacción linfocítica mixta es un modelo *in vitro* de rechazo agudo del injerto. Debido al tiempo que tarda realizar la prueba, la reacción linfocítica mixta se usa ahora rara vez para determinar la compatibilidad para el trasplante de donadores y receptores. Sin embargo, en el laboratorio de investigación, la reacción linfocítica mixta ha sido muy informativa y fue fundamental para descubrir MHC clase II, que implicó distinguirlo de MHC clase I.

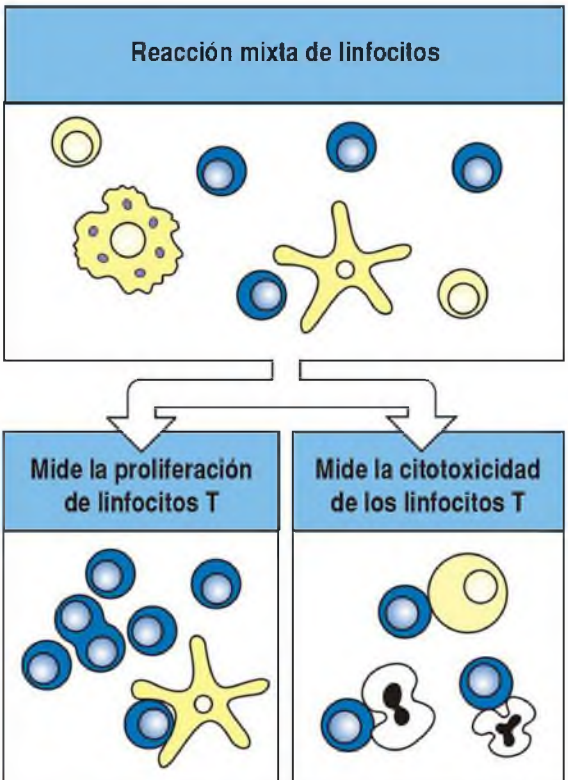


Figura 15-10 La reacción mixta de linfocitos es una prueba celular que diferencia HLA entre el donador y el receptor del trasplante y su potencial para rechazo del injerto. Los linfocitos, monocitos y células dendríticas en la sangre se aíslan de un paciente que busca un injerto renal (azul) y de un posible donador de riñón (amarillo). Las células del donador se irradian de modo que sólo actúen como estimuladoras y no como respondedoras (recuadro superior). Las células del

paciente y las células del donador se cultivan juntas durante cinco días. Durante este tiempo, los linfocitos T alorreactivos del paciente se activan por las moléculas alogénicas HLA clase I y II del donador. Después de 3 o 4 días de cultivo, se determina la proliferación de los linfocitos T en diferenciación (recuadro inferior, izquierda). Después de 5 días de cultivo, se valora la capacidad de los linfocitos T CD8 efectores para eliminar a las células del donador (recuadro inferior, derecha). La proliferación mide la magnitud de la respuesta alorreactiva; la eliminación de las células del donador mide su capacidad para rechazar el injerto.

En la reacción mixta de linfocitos entre individuos con disparidad HLA, alrededor del 5% de los linfocitos T que se restringen por un alotipo particular de HLA clase I o clase II pueden activarse por el alotipo alogénico HLA case I en el mismo locus. Esto implica que los linfocitos T respondan a numerosos complejos en la misma molécula HLA alogénica con muchos péptidos diferentes. La intensidad de la respuesta es comparable a la inducida por un superantígeno bacteriano (véase la sección 13-6) y destaca el beneficio de la compatibilidad HLA y la necesidad de recibir fármacos inmunosupresores potentes.

15-10 El rechazo crónico de los trasplantes de órganos se debe a una reacción de hipersensibilidad tipo III

Además del rechazo hiperagudo y agudo, los órganos humanos trasplantados pueden estar sujetos a **rechazo crónico**. Este fenómeno, que ocurre meses o años después del trasplante, se caracteriza por reacciones en la vasculatura del injerto que causan engrosamiento de las paredes del vaso y estrechamiento de su luz (estenosis) (figura 15-11). El riego sanguíneo al injerto se torna insuficiente de manera gradual, causando isquemia y pérdida del funcionamiento, hasta que el injerto muere. El rechazo crónico es la causa del fracaso de más de la mitad de los trasplantes de riñón y corazón en el trascurso de los 10 años que siguen al procedimiento. El rechazo crónico es una reacción de hipersensibilidad tipo III causada por anticuerpos IgG producidos contra las moléculas alogénicas HLA clase I del injerto, formando complejos inmunitarios que se depositan en los vasos sanguíneos del riñón trasplantado. Consistente con los anticuerpos que causan rechazo crónico, los injertos que lo sufren son infiltrados por linfocitos B que expresan CD40, y por linfocitos T cooperadores que expresan ligando de CD40. Rituximab, un anticuerpo antilinfocitos B, se usa para tratar el rechazo crónico.

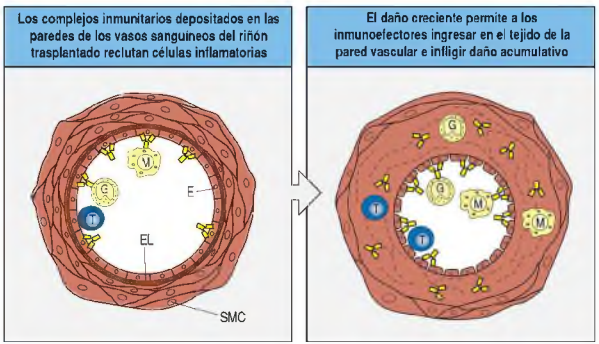


Figura 15-11 Rechazo crónico en los vasos sanguíneos de un riñón trasplantado. Recuadro de la izquierda: el rechazo crónico es iniciado por la interacción de aloanticuerpos anti-HLA clase I

con vasos sanguíneos del órgano trasplantado. Anticuerpos unidos a las paredes endoteliales (E) convocan monocitos y neutrófilos portadores de receptores de Fc. EL, lámina elástica interna; SCM, células de músculo liso. Recuadro de la derecha: el daño acumulado causa engrosamiento de la EL e infiltración de la íntima subyacente con SMC, macrófagos (M), granulocitos (G), linfocitos T alorreactivos (T) y anticuerpos. Esto estrecha la luz de los vasos sanguíneos y produce inflamación crónica que intensifica la reparación tisular. Con el tiempo, el vaso se obstruye y se torna isquémico y fibrótico.

Los linfocitos T cooperadores CD4 que inician la respuesta que lleva al rechazo crónico de órganos trasplantados no reconocen sus antígenos específicos por la vía directa del alorreconocimiento, sino por la llamada **vía indirecta de alorreconocimiento**. En la figura 15-12 se comparan las diferencias en el mecanismo intrínseco de ambas vías. En la vía indirecta, algunas de las células dendríticas derivadas del donador que migran al tejido linfoide receptor mueren aquí por apoptosis. Algunos fragmentos de membrana de estas células apoptósicas, que contienen moléculas MHC, son captados por células dendríticas del receptor del trasplante y procesadas de modo que los péptidos derivados de los alotipos HLA del donador son presentados por HLA del receptor. Debido al modo endocítico de captación, la mayoría de estos péptidos, que pueden provenir de moléculas HLA clase I o clase II, serán presentados por los alotipos HLA clase II del receptor. Si los péptidos difieren en su secuencia de aminoácidos respecto a los producidos por degradación de los propios alotipos HLA del receptor, estos complejos estimularán una alorreacción de linfocitos T CD4. Los linfocitos T CD4 alorreactivos que responden son específicos para el complejo de un péptido derivado de un alotipo HLA del donador unido a un alotipo HLA clase II del receptor. Esta manera de estimular linfocitos T alorreactivos se conoce como vía indirecta porque los linfocitos T alorreactivos no reconocen directamente las células trasplantadas, sino que reconocen material subcelular que ha sido procesado y presentado por las propias células del receptor (véase la figura 15-12).

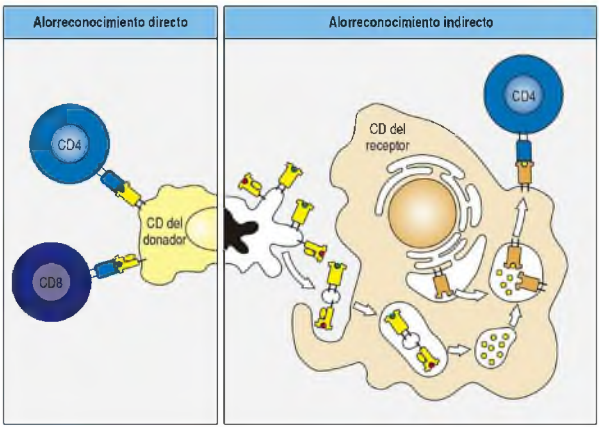


Figura 15-12 Las vías directa e indirecta de alorreconocimiento contribuyen al rechazo del injerto. Las células dendríticas de un órgano injertado estimulan las vías directa e indirecta de alorreconocimiento cuando viajan desde el trasplante hasta el tejido linfático receptor. El recuadro de la izquierda ilustra el modo en que los alotipos HLA clases I y II alogénicos del tipo del donador en la superficie de una célula dendrítica (CD) del donador interactuarán directamente con los receptores de linfocitos T CD4 y CD8 alorreactivos del receptor (alorreconocimiento directo). El recuadro de la derecha muestra el modo en que la muerte de la misma célula presentadora de antígeno produce vesículas membranosas que contienen los alotipos HLA clases I y II alogénicos, que entonces son endocitados por las células dendríticas del receptor. Los péptidos derivados de las moléculas HLA del donador (en amarillo) pueden ser presentados por las moléculas HLA del receptor (en anaranjado) a linfocitos T específicos de péptido (alorreconocimiento indirecto). Aquí se ilustra la presentación por moléculas HLA clase II a linfocitos T CD4. Los péptidos derivados por HLA del donador también pueden ser presentados por moléculas HLA clase I del receptor a linfocitos T CD8 (no se muestra).

La vía indirecta de alorreconocimiento es un caso especial del mecanismo normal por el que los linfocitos T reconocen los antígenos proteínicos de los patógenos; en el trasplante, los antígenos peptídicos ajenos provienen de las proteínas de otro cuerpo humano. Los linfocitos T estimulados por la vía indirecta de alorreconocimiento también pueden contribuir al rechazo agudo de órganos trasplantados, aunque suelen ser menos numerosos que los estimulados por la vía directa.

La respuesta de linfocitos T alorreactivos estimulada por la vía directa se desvanece con el tiempo después del trasplante. Esto se correlaciona con la eliminación de células dendríticas del donador y la repoblación del órgano trasplantado con células dendríticas inmaduras del receptor. Sin embargo, estas últimas pueden todavía incrementar la estimulación de linfocitos T alorreactivos a través de la vía indirecta de alorreconocimiento. Después de las pruebas de compatibilidad, los receptores de trasplantes se seleccionan de modo que no tengan anticuerpo sérico que reaccione con el órgano trasplantado. Esto indica que también carecen de los linfocitos B de memoria que pueden responder al trasplante, produciendo anticuerpos dirigidos al HLA alogénico del injerto. Sin embargo, no excluye la posibilidad de que los receptores de trasplante tengan linfocitos B vírgenes capaces de producir anticuerpos que reaccionan con los antígenos HLA alogénico. Después del trasplante, la estimulación de linfocitos T CD4 cooperadores por la vía indirecta puede participar e iniciar una respuesta de anticuerpos contra los alotipos HLA alogénicos (figura 15-13). Los linfocitos T CD4 cooperadores estimulados ayudarán a los linfocitos B vírgenes que son específicos para alotipos HLA extraños del injerto. Los linfocitos T CD4 específicos de HLA también ayudarán a linfocitos B específicos para otros aloantígenos que se incorporan en los fragmentos subcelulares que contienen HLA. De esta forma, la fuerza y amplitud de la respuesta de anticuerpos puede aumentar, lo que conduce a una función cada vez más alterada del riñón trasplantado.

Los aloanticuerpos que causan rechazo crónico de los trasplantes de órgano son el resultado de una respuesta inmunitaria estimulada por la vía indirecta de aloreconocimiento

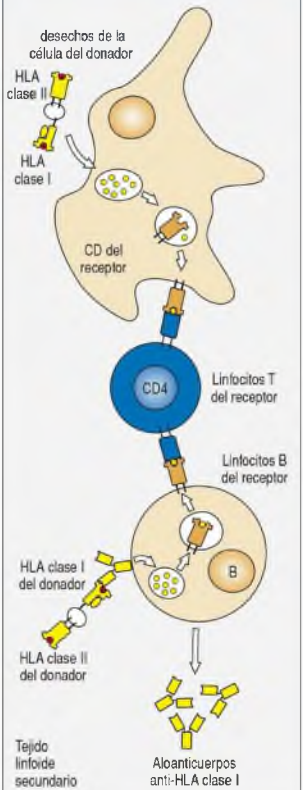


Figura 15-13 La vía indirecta de alorreconocimiento es responsable de estimular la producción de los anticuerpos anti-HLA que causan rechazo crónico del injerto. Se muestra el procesamiento y la presentación de HLA clase I alogénica por la célula dendrítica (CD). La célula dendrítica activa a los linfocitos T CD4 cooperadores, que a su vez activan a los linfocitos B que se han unido y han internalizado las moléculas HLA alogénicas del donador. Aquí se muestra la interacción cognada que conduce a la producción del anticuerpo anti-HLA clase I. Los anticuerpos anti-HLA clase II pueden producirse de forma similar. Debido a que el endotelio activado expresa tanto moléculas HLA clase I como clase II, los anticuerpos contra ambas clases de molécula HLA pueden contribuir al rechazo crónico.

La vía indirecta de alorreconocimiento también puede dar origen a linfocitos T CD4 reguladores que suprimen linfocitos T efectores CD4 y CD8 alorreactivos y mejoran el desenlace clínico de un trasplante renal. Al parecer tales linfocitos T reguladores son más activos en pacientes que antes recibieron transfusiones sanguíneas que, de manera fortuita, compartían un alotipo HLA-DR con el riñón trasplantado. Este fenómeno en el que transfusiones sanguíneas previas mejoran el desenlace de un trasplante de órgano se conoce como **efecto transfusional**.

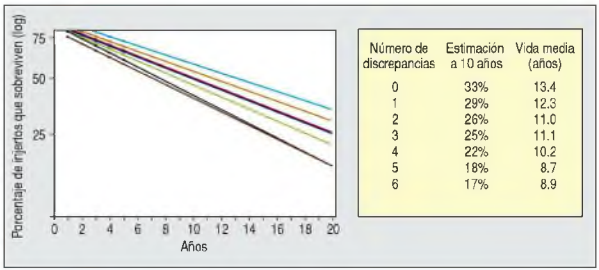
15-11 La compatibilidad de donador y receptor en cuanto a alotipos HLA clase I y clase II mejora el desenlace de un trasplante

El primer trasplante de órgano exitoso fue el de un riñón entre gemelos idénticos, en quienes no había riesgo de alorreactividad que desembocara en rechazo de injerto. Dado que muy pocos pacientes tienen un gemelo idéntico, fueron necesarios otros enfoques a fin de hacer el trasplante más ampliamente asequible. La combinación de dos enfoques complementarios resultó útil. El primero es seleccionar un donador de trasplante que tenga un tipo tan similar como sea posible al receptor en cuanto a HLA. Esto reduce el número de linfocitos T alorreactivos que pueden ser inducidos por trasplante. El segundo es el uso de fármacos inmunosupresores que interfieran con la activación de linfocitos T alorreactivos.

El trasplante clínico inició con un riñón por dos razones principales de practicidad. Primero, los pacientes cuyos riñones habían fallado podían mantenerse con el procedimiento bien establecido de diálisis. Esto significó que la falla o el rechazo del injerto no conducirían de manera inevitable a la muerte del paciente. En segundo lugar estaba el simple hecho de que todo el mundo tiene dos riñones pero puede funcionar con sólo uno, así que los familiares sanos podrían donar un riñón a algún paciente que lo necesitara. Las diferencias inmunogenéticas son mucho menores dentro de una familia que en la población general, por lo cual la probabilidad de encontrar una persona con compatibilidad de HLA dentro de una familia es mayor. El análisis del desenlace de trasplantes renales realizados entre familiares idénticos y no idénticos en cuanto a HLA fue fundamental para demostrar que a mayor concordancia de HLA clase I y clase II, mejor el pronóstico clínico. La compatibilidad de HLA-A, HLA-B y HLA-DR es la más importante. La tipificación de DNA ha superado los métodos serológicos para la compatibilidad de antígenos HLA, pero la serología sigue siendo esencial para las pruebas de compatibilidad cruzada.

Después del éxito del trasplante entre familiares vivos, se desarrollaron métodos para trasplantar riñones de donadores no emparentados que habían fallecido en accidentes (donadores cadavéricos). En todo el mundo se han realizado más de 100,000 trasplantes de riñón, y un análisis estadístico de estos datos revela que tanto el desempeño del injerto como la salud del receptor a largo plazo mejoran con el grado de concordancia

de HLA (figura 15-14).



Número de discrepancias	Estimación a 10 años	Vida media (años)
0	33%	13.4
1	29%	12.3
2	26%	11.0
3	25%	11.1
4	22%	10.2
5	18%	8.7
6	17%	8.9

Figura 15-14 La compatibilidad de HLA mejora la supervivencia de los riñones trasplantados. Las líneas en color del recuadro de la izquierda representan las tasas de supervivencia reales (a 5 años) y proyectadas de injertos de riñón en pacientes con 0 (azul), 1 (anaranjado), 2 (rojo), 3 (azul oscuro), 4 (verde), 5 (negro) y 6 (pardo) discrepancias de HLA, graficadas en una escala semilogarítmica. Datos cortesía de G. Opelz.

15-12 Los fármacos inmunosupresores hacen posible el trasplante alogénico como un tratamiento sistemático

Debido a que el número de órganos donados es pequeño, la cantidad de pacientes en lista de espera es grande y la compatibilidad HLA no siempre es una prioridad; la mayoría de los pacientes trasplantados con riñones cadavéricos no es compatible para uno o más genes HLA. En todos estos trasplantes existe el potencial de estimular linfocitos T alorreactivos que pueden causar rechazo agudo del injerto renal. Los **fármacos inmunosupresores** evitan que esto ocurra. Existen varios tipos de medicamentos que interfieren con la activación y diferenciación de los linfocitos T de diferentes maneras. Durante los últimos 50 años, casi todos los avances importantes en el éxito y aplicación en el trasplante de órganos han sido anunciados por el descubrimiento de un nuevo tipo de fármaco inmunosupresor. Cada uno de estos fármacos tiene efectos secundarios adversos, pero estas reacciones difieren entre fármacos. Esto significa que hay un gran beneficio de contar con un portafolio de diferentes fármacos, de modo que puedan usarse en combinaciones en que sus efectos inmunosupresores se sumen pero no sus efectos adversos.

Cada una de las siguientes cinco secciones examina un aspecto diferente de los fármacos inmunosupresores utilizados antes, durante y después de un trasplante renal, y los efectos que tienen sobre la respuesta inmunitaria primaria que el injerto extraño inevitablemente provoca. La primera de estas secciones describe el día antes del trasplante, cuando el paciente inicia con un esquema de fármacos que agota de forma inespecífica a la mayoría de los linfocitos y monocitos y por lo general inhibe la respuesta de los restantes. Esto debilita al sistema inmunitario, dando al injerto una ventana de tiempo con la cual el paciente puede recuperarse de la cirugía y recobrar su función renal. Las siguientes tres secciones examinan los fármacos que interfieren de forma específica con la generación de las tres señales diferentes que se requieren para activar a los linfocitos T vírgenes alorreactivos e impulsarlos para que se conviertan en linfocitos T efectores. La primera señal proviene del receptor de linfocitos T al reconocer el antígeno presentado por las moléculas HLA clase I o II alogénicas. La segunda es la señal de coestimulación que se genera por CD28 cuando se une a una molécula coestimuladora B7. La tercera señal se genera por el receptor IL-2 del linfocito T cuando se une a IL-2. La quinta sección describe a los fármacos que producen sus efectos después

de que los linfocitos T vírgenes han empezado a proliferar.

Cualquier fármaco suficientemente poderoso para inhibir alorreacciones también inhibe las respuestas inmunitarias normales a los patógenos infecciosos. En consecuencia, la administración de estos fármacos, que es mayor durante el periodo inmediatamente anterior al trasplante y después de éste, hace que los pacientes trasplantados sean susceptibles a la infección. Al inicio se atiende a los enfermos en condiciones bajo las cuales se reduce su exposición a los patógenos. A medida que sus sistemas inmunitarios se ajustan al injerto, la dosis de fármacos inmunosupresores se reduce de forma gradual a "concentraciones de mantenimiento" que evitan el rechazo al tiempo que mantienen defensas activas contra la infección. Se vigila estrechamente a la persona en busca de síntomas tempranos de rechazo agudo que se tratan con inmunosupresión adicional. Entre más tiempo se proteja con éxito a un riñón del rechazo agudo, es más factible el inicio del rechazo crónico.

Ciertos efectos secundarios surgen sólo después de que los pacientes han tomado fármacos inmunosupresores durante periodos prolongados. Estos incluyen una mayor incidencia de ciertas enfermedades malignas, en especial carcinomas de la piel y las vías genitales, linfoma y sarcoma de Kaposi. En promedio, la incidencia de cáncer en los receptores de trasplante es tres veces la de personas de edad similar que no han recibido un trasplante.

15-13 Algunos tratamientos inducen inmunosupresión antes del trasplante

Se administran al paciente anticuerpos que reaccionan ampliamente con los linfocitos antes y después del trasplante para agotar a estas células y por lo general debilitan al sistema inmunitario. Uno de los preparados de anticuerpos se purifica a partir del suero de conejos inmunizados con timocitos humanos. Esta **globulina antitimocítica de conejo (rATG)** es una mezcla policlonal de anticuerpos de alta afinidad que se une a linfocitos T, linfocitos B, células NK y células dendríticas, así como a células endoteliales. La IgG de conejo unida fija bien el complemento humano y envía leucocitos para ser destruidos por fagocitos. Otro reactivo usado para este fin es una IgG monoclonal humanizada de rata que es específica para CD52 y se denomina **alemtuzumab o anti-CD52**. CD52 se expresa en casi todos los linfocitos, monocitos y macrófagos y los anticuerpos anti-CD52 inducen una linfopenia profunda y duradera. El complejo de superficie celular de CD52 y anti-CD52 es inusualmente eficaz para fijar complemento, lo que se atribuye a la estructura distintiva de CD52. Es una proteína diminuta de sólo 49 aminoácidos que está anclada a las membranas celulares por una cola de glucofosfatidilinositol (figura 15-15). Así, los anticuerpos unidos a CD52 están muy cerca de la membrana, aumentando la posibilidad de que los enlaces tioéster expuestos de C3 activado reaccionen con los componentes de membrana más que con las moléculas de agua (véase la sección 2-3). La función fisiológica de CD52 se desconoce.

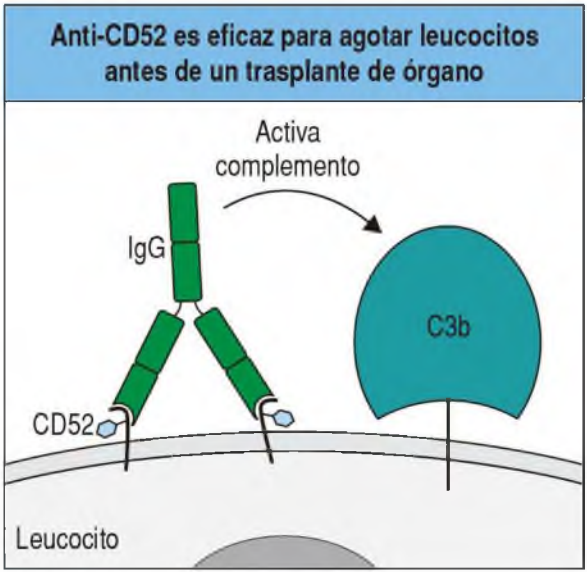
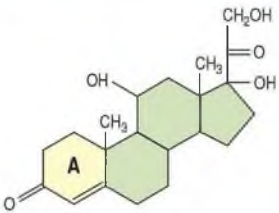


Figura 15-15 Anti-CD52 se usa para agotar los leucocitos de los pacientes que se someten a trasplante de órganos. Anti-CD52 es eficaz para fijar complemento en las superficies del leucocito y consignarlas para fagocitosis. Esta propiedad se atribuye al pequeño tamaño de CD52, que tiene un peso molecular de 8 kDA en comparación con 160 kDa para IgG y 180 kDA para C3b. Al unirse con CD52, anti-CD25 se acerca a la superficie celular, aumentando la probabilidad de que el C3b producido por activación del complemento forme una unión covalente con la superficie del leucocito. Anti-CD52 es eficaz para agotar los leucocitos antes del trasplante del órgano.

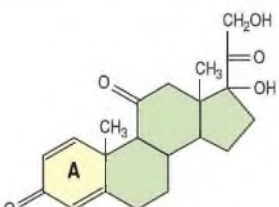
Prednisona, el fármaco inmunosupresor de uso más extenso en los trasplantes de órganos, es un derivado sintético de hidrocortisona, también llamado cortisol, el principal esteroide elaborado por la corteza suprarrenal. Durante más de 55 años, se ha usado hidrocortisona en la clínica para reducir la inflamación. Cuatro veces más potente que la hidrocortisona, prednisona es un ejemplo de un profármaco, lo que

significa que el fármaco que se administra a los pacientes está inactivo y sólo en el cuerpo humano se convierte a su forma activa. Prednisona no tiene actividad inmunosupresora hasta que se convierte de forma enzimática *in vivo* a prednisolona (figura 15-16). Por sí misma, prednisona es insuficientemente inmunosupresora para evitar el rechazo del injerto, pero funciona de forma eficaz en combinación con otros fármacos.

Hidrocortisona



Prednisona



Prednisolona

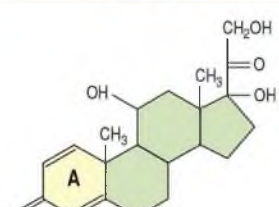


Figura 15-16 Estructura química de la hidrocortisona, prednisona y prednisolona. La prednisona es un análogo sintético del corticosteroide natural hidrocortisona, o cortisol. Es convertida *in vivo* a su forma biológicamente activa prednisolona. La introducción del doble enlace 1,2 en el anillo A incrementa la potencia antiinflamatoria en alrededor de cuatro veces la propia de la hidrocortisona.

Los corticosteroides tienen efectos fisiológicos amplios y afectan a todos los leucocitos, así como a otras células del cuerpo. Las hormonas esteroideas no tienen receptores de superficie celular sino que se difunden a través de la membrana plasmática y se unen a receptores específicos en el citoplasma. En ausencia de esteroides, los receptores se asocian con otro polipéptido citoplásmico llamado Hsp90 (proteína de choque térmico con peso molecular de 90 kDa). La unión a esteroide induce un cambio de conformación en el receptor, que entonces se disocia de Hsp90. Esto permite que el complejo receptor:esteroide active la transcripción de los genes seleccionados (figura 15-17). La transcripción de alrededor del 1% de los genes de una célula puede ser influida por corticosteroides. Debido a la forma en que funcionan, los corticosteroides son más eficaces como fármacos inmunosupresores cuando se administran antes de realizar el trasplante. Con este abordaje, el patrón de expresión génica en el receptor ya ha cambiado para el momento del trasplante y el reto aloantigénico.

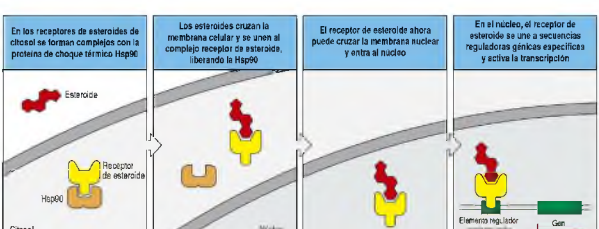


Figura 15-17 Los esteroides cambian los patrones de transcripción génica. Los corticosteroides son compuestos liposolubles que se difunden a través de la membrana plasmática y se unen a sus receptores en el citosol. La unión del corticosteroide al receptor desplaza un dímero de una proteína de choque térmico llamada Hsp90, lo cual expone la región de unión a DNA del receptor, que entonces entra en el núcleo y se une a secuencias de DNA específicas en las regiones promotoras de genes que reaccionan a esteroides. Los corticosteroides ejercen sus efectos al modular la transcripción de una amplia gama de genes.

Un efecto inmunosupresor clave de hidrocortisona y prednisolona es evitar la acción del NFκB, el factor de transcripción central de la respuesta inflamatoria. Los corticosteroides aumentan la producción de IκBα, el regulador inhibitorio que previene que NFκB pueda acceder al núcleo y activa la citocina y otros genes que crean un estado de inflamación (véase la sección 3-3) (figura 15-18). Otro efecto crítico es que prednisona altera el direccionamiento de los linfocitos, por lo que se evita que éstos entren a los tejidos linfoides secundarios y a los sitios de inflamación. En lugar de ello, se congregan en la médula ósea. De esta forma, los linfocitos vírgenes no pueden ser activados por aloantígenos y los linfocitos T efectores no pueden entrar y atacar al injerto.

Tratamiento con corticosteroides	
Actividad	**Efecto**
↓ IL-1, TNF-α, GM-CSF ↓ IL-3, IL-4, IL-5, CXCL8	↓ Inflamación causada por citocinas
↓ NOS	↓ NO
↓ Fosfolipasa A_2 ↓ Ciclooxigenasa tipo 2 ↑ Lipocortina-1	↓ Prostaglandinas ↓ Leucotrienos
↓ Moléculas de adhesión	Emigración de leucocitos desde los vasos
Inducción de endonucleasas	Inducción de apoptosis en linfocitos y eosinófilos

Figura 15-18 Efectos de los corticosteroides en el sistema inmunitario. Los corticosteroides regulan la expresión de muchos genes para lograr efectos antiinflamatorios. Primero, reducen la producción de mediadores inflamatorios, incluidos algunas citocinas, prostaglandinas y óxido nítrico (NO). Por sus efectos sobre las citocinas, los corticosteroides también disminuyen la síntesis de IL-2 por linfocitos activados. En segundo lugar, inhiben la migración de células inflamatorias a sitios de inflamación al inhibir la expresión de moléculas de adhesión. En tercer lugar, los corticosteroides promueven la muerte por apoptosis de leucocitos y linfocitos. NOS = óxido nítrico sintasa.

Debido a sus efectos diversos en la expresión génica y el metabolismo celular, los corticosteroides tienen muchos efectos secundarios adversos, como retención de líquidos, aumento de peso, diabetes, desmineralización ósea y adelgazamiento de la piel. También se utilizan como fármacos inmunosupresores agudos durante episodios de rechazo, que a menudo son causados por infección, pero su uso prolongado se evita siempre que sea posible. La gravedad de los efectos secundarios ha sido una importante fuerza divisora detrás de la búsqueda y el descubrimiento de otros fármacos inmunosupresores.

15-14 La activación de linfocitos T puede ser el blanco de los fármacos inmunosupresores

Entre los primeros fármacos inmunosupresores que inhibían la activación de linfocitos T se encuentra la ciclosporina, un producto microbiano que en la década de 1980 y 1990, llevó a una mejor supervivencia del injerto, un rango más amplio de tejidos y órganos a trasplantar y a que el trasplante se convirtiera en el tratamiento recomendado para una gran cantidad de enfermedades.

Ciclosporina es un decapéptido cíclico derivado de un hongo del suelo, *Tolypocladium inflatum*. Inhibe la activación de linfocitos T por antígeno al impedir la transducción de señales desde el receptor del linfocito T. Habitualmente estas señales hacen que los lípidos de membrana se hidrolicen, produciendo trifosfato de inositol e induciendo la liberación de Ca^{2+} desde las reservas intracelulares. El aumento de la concentración citosólica de Ca^{2+} activa la serin/treoninfosfatasa citoplásmica **calcineurina**, que a su vez activa el factor de transcripción NFAT (véase la sección 8-6). En linfocitos T en reposo, el factor de transcripción está presente en el citoplasma y se fosforila La calcineurina elimina el fosfato, con lo que permite al NFAT entrar al núcleo, donde se une al factor de transcripción AP-1 para formar un complejo regulador transcripcional que inicia la transcripción del gen que codifica IL-2.La ciclosporina interfiere en la actividad de la calcineurina. Se difunde a través de la membrana plasmática hacia el citosol, donde se une a enzimas peptidil-prolilisomerasas, que en este contexto reciben el nombre de **ciclofilinas**. El complejo de ciclosporina A y ciclofilina se une a la calcineurina, con lo que inhibe su actividad de fosfatasa e impide que active NFAT. Por tanto, en presencia de ciclosporina no puede producirse IL-2, y el programa de activación de linfocitos T se desactiva en una etapa muy temprana (figura 15-19).

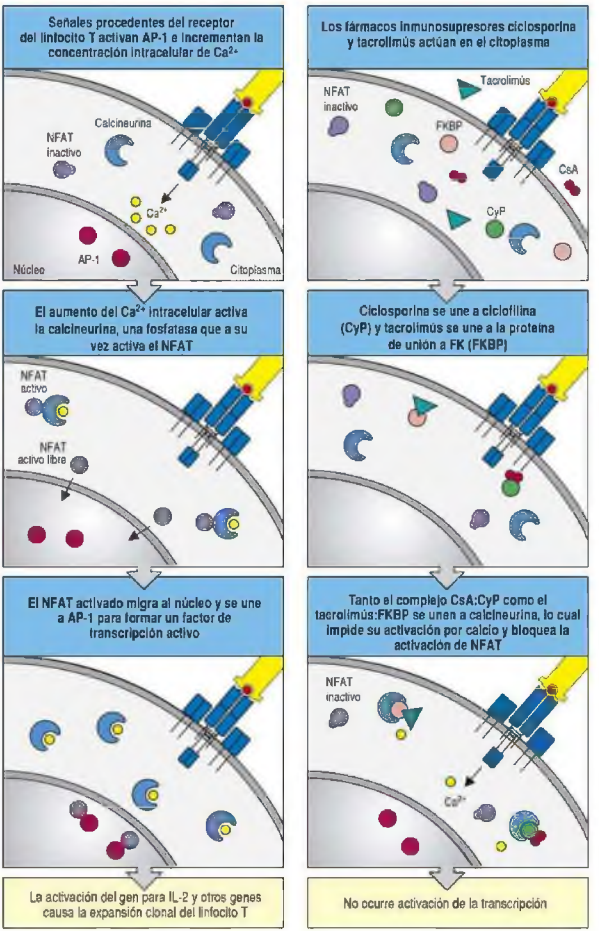

Señales procedentes del receptor del linfocito T activan AP-1 e incrementan la concentración intracelular de Ca^{2+}
Calcineurina
NFAT inactivo
Ca^{2+}
AP-1
Núcleo
Citoplasma
Los fármacos inmunosupresores ciclosporina y tacrolimús actúan en el citoplasma
Tacrolimús
NFAT inactivo
FKBP
CsA
CyP
El aumento del Ca^{2+} intracelular activa la calcineurina, una fosfatasa que a su vez activa el NFAT
NFAT activo
NFAT activo libre
Ciclosporina se une a ciclofilina (CyP) y tacrolimús se une a la proteína de unión a FK (FKBP)
El NFAT activado migra al núcleo y se une a AP-1 para formar un factor de transcripción activo
Tanto el complejo CsA:CyP como el tacrolimús:FKBP se unen a calcineurina, lo cual impide su activación por calcio y bloquea la activación de NFAT
NFAT inactivo
Ca^{2+}
La activación del gen para IL-2 y otros genes causa la expansión clonal del linfocito T
No ocurre activación de la transcripción

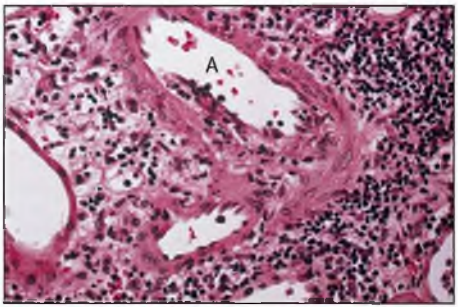
Figura 15-19 Ciclosporina y tacrolimús inhiben la activación de linfocitos T al interferir con la calcineurina serina/treoninfosfatasa. La señalización a través de tirosincinasas asociadas al receptor del linfocito T lleva a la activación del factor de transcripción AP-1(recuadros de la izquierda). El Ca^{2+} se une a la calcineurina y de este modo la activa para desfosforilar la forma citoplásmica del factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT). Una vez desfosforilado, el NFAT activo migra al núcleo para formar un complejo con AP-1; el complejo NFAT:AP-1 puede entonces inducir la transcripción de genes necesarios para la activación de linfocitos T, incluido el gen que codifica IL-2. Ciclosporina o tacrolimús interfieren con la activación de AP-1 (recuadros de la derecha). Ciclosporina se une a ciclofilina y tacrolimús se une a la proteína de unión a FK (FKBP). El complejo de ciclofilina con ciclosporina puede unirse a calcineurina, bloqueando su capacidad de activar NFAT. El complejo de tacrolimús con FKBP se une a calcineurina en el mismo sitio, también bloqueando su actividad.

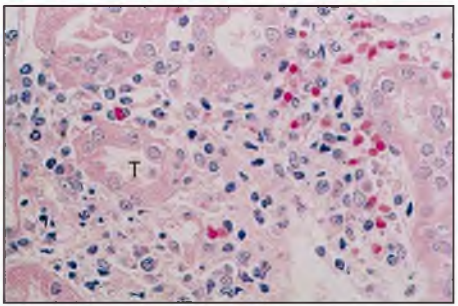
El **tacrolimús**, o FK506, fue aislado del actinomiceto del suelo *Streptomyces tsuka- baensis*. Pertenece a la clase de los macrólidos, compuestos con estructura basada en un anillo lactona de muchos miembros unido a uno o más desoxiazúcares. Aunque tienen una estructura química muy diferente, ciclosporina y tacrolimus suprimen la activación de los linfocitos T al inhibir la calcineurina por un mecanismo similar. Las peptidil-prolilisomerasas a las que el tacrolimus se une son distintas de las ciclofilinas, y se conocen como proteínas de unión a FK. Las ciclofilinas y las proteínas de unión a FK se denominan de manera colectiva **inmunofilinas**. Aunque el principal efecto de ciclosporina y tacrolimus es inhibir la activación de linfocitos T, también suprimen la activación de linfocitos B y granulocitos (figura 15-20). La nefrotoxicidad es un efecto secundario relacionado con la administración continua de ciclosporina o tacrolimus y algunos pacientes desarrollan sensibilidad a estos fármacos.

Tipo celular	Efectos de ciclosporina A y tacrolimus
Linfocito T	Menor expresión de IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF-α Menor división celular por decremento de IL-2 Menor exocitosis dependiente de Ca^{2+} de gránulos citotóxicos Inhibición de la apoptosis impulsada por antígeno
Linfocito B	Inhibición de la división celular porque no hay citocinas del linfocito T Inhibición de la apoptosis impulsada por antígeno Inducción de la apoptosis después de la activación de linfocitos B
Granulocito	Menor exocitosis dependiente de Ca^{2+} de gránulos

Figura 15-20 Efectos inmunitarios de ciclosporina y tacrolimús.

Los anticuerpos que se unen al receptor de linfocitos T o las proteínas CD3 relacionadas también tienen el potencial de inhibir la señalización que normalmente resulta del reconocimiento antigénico. En 1986, el anticuerpo monoclonal murino específico de CD3 OKT3 fue el primer anticuerpo monoclonal en ser autorizado para su uso clínico. Durante más de 20 años se usó como tratamiento para contrarrestar los episodios emergentes de rechazo agudo del injerto. Al momento de la cirugía y cierto tiempo después, los pacientes trasplantados presentan inmunosupresión intensa. Debido a la toxicidad de los fármacos y la vulnerabilidad a la infección que inducen, los médicos de trasplantes disminuyen de forma gradual la dosis de fármacos a fin de alcanzar un mínimo que mantenga la tolerancia del injerto al tiempo que se reduzca la inmunodeficiencia y otros efectos adversos. De forma inevitable, existen ocasiones en que el equilibrio se ve alterado y aparecen síntomas tempranos de rechazo (figura 15-21). Estos episodios pueden detenerse con un curso de 5 a 15 inyecciones diarias de anticuerpo anti-CD3 murino en combinación con prednisona. Anti-CD3 funcionó no al fijar complemento y hacer que los fagocitos eliminaran a los linfocitos T, sino al hacer que los receptores de linfocitos T se internalizaran y no pudieran reconocer al antígeno. Los intentos por convertir a anti-CD3 murino terapéutico ya sea en un anticuerpo quimérico o uno humanizado no tuvieron éxito. Una vez que anti-CD52 y la globulina antitimocítica de conejo se convirtieron en los reactivos preferidos, debido a que tenían una especificidad más amplia y eliminaban a los linfocitos T, se retiró a OKT3 del mercado en 2008.


A


T

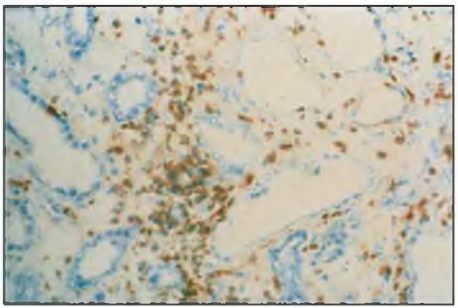
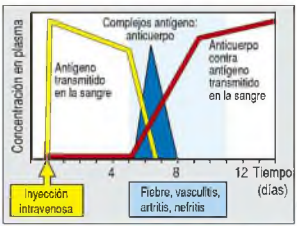


Figura 15-21 Rechazo agudo de un trasplante renal. El recuadro superior muestra linfocitos alrededor de una arteriola (A) en un riñón que experimenta rechazo. El recuadro intermedio presenta linfocitos que rodean los túbulos renales (T) del mismo riñón, y el recuadro inferior es la tinción de linfocitos T con anticuerpo antiCD3 (tinción en pardo) en el mismo corte. Microfotografía cortesía de R. Rosen.

Durante el curso del tratamiento con OKT3 el paciente por lo general establecía una respuesta inmunitaria primaria contra los determinantes antigénicos que distinguen a la inmunoglobulina murina monoclonal de las inmunoglobulinas humanas del paciente. Los anticuerpos elaborados por el paciente se unen al anticuerpo humano, formando complejos inmunitarios que tienen el potencial de causar una reacción de hipersensibilidad de tipo III. Debido a las cantidades de anticuerpo anti-CD3 administradas, se daba seguimiento cuidadoso a los pacientes en busca de cualquier indicación de enfermedad del suero –la forma extrema de reacción de hipersensibilidad tipo III- que puede ocurrir cuando grandes cantidades de proteínas extrañas se inyectan por vía intravenosa.

La enfermedad del suero ocurre unos 7 a 10 días después de administrar el anticuerpo terapéutico y se caracteriza por escalofrío, fiebre, exantema, artritis, vasculitis y en ocasiones glomerulonefritis (figura 15-22).



Vía	Enfermedad resultante	Sitio de depósito de los complejos inmunitarios
Intravenosa (dosis alta)	Vasculitis	Paredes de los vasos sanguíneos
	Nefritis	Glomérulos renales
	Artritis	Espacios articulares
Subcutánea	Reacción de Arthus	Área perivascular
Inhalada	Pulmón de granjero	Interfaz alveolar/capilar

Figura 15-22 La enfermedad del suero es un ejemplo clásico de una reacción de hipersensibilidad tipo III. Recuadro superior izquierdo: una inyección de una gran cantidad de una proteína antigénica, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal murino (curva amarilla) en la circulación conduce a una respuesta inmunitaria primaria con producción de anticuerpos (curva roja). Los anticuerpos forman los complejos inmunitarios con el antígeno (área sombreada azul). Los complejos se depositan en pequeños vasos sanguíneos y activan complemento y fagocitos, lo que provoca fiebre y síntomas de vasculitis, nefritis y artritis (recuadro inferior izquierdo). Estos efectos son transitorios y se resuelven una vez que se ha eliminado el antígeno. Las fotografías muestran hemorragia en la piel (recuadro superior) y un exantema urticariano (recuadro inferior) que resulta de enfermedad del suero. Fotografías cortesía de R. Geha.

El momento en que ocurre la enfermedad del suero coincide con la síntesis de anticuerpos IgG humanos de alta afinidad, que forman complejos inmunitarios con el anticuerpo monocolonal murino. Debido a que la circulación está cargada con el anticuerpo murino, se forman grandes cantidades de complejos inmunitarios pequeños y después se dispersan a lo largo del organismo, donde se depositan en las paredes de los capilares

sanguíneos. Los complejos fijan complemento y activan leucocitos que portan receptores Fc o receptores de complemento. Estas células activadas crean numerosas áreas localizadas de inflamación que al agregarse causan un daño diseminado.

La enfermedad del suero tiene una duración limitada debido a que la formación de complejos inmunitarios induce la depuración de la proteína antigénica mediante vías fagocíticas normales. Después de que los síntomas de la enfermedad del suero desaparecen, una inyección adicional del anticuerpo terapéutico induciría una respuesta secundaria, lo que produciría síntomas exacerbados de la enfermedad uno o dos días después de la inyección. Por este motivo, los pacientes de trasplante siempre se han restringido a un curso único de anticuerpo OKT3. Con el uso de anticuerpos monoclonales humanos y humanizados, el riesgo de enfermedad del suero se reduce en gran medida.

15-15 La coestimulación de los linfocitos T alorreactivos puede bloquearse con una forma soluble de CTLA4

La activación del linfocito T alorreactivo por la célula dendrítica requiere de una serie de señales activadas provenientes del receptor de linfocitos T y el complejo CD3 y una segunda serie de señales de activación que provienen del receptor coestimulador CD29. Estas últimas señales se generan cuando CD28 interactúa con las moléculas coestimuladoras B7 expresadas en la célula dendrítica. CTLA4 es el receptor inhibitorio que reconoce B7 y se utiliza como un regulador negativo de activación del linfocito T (véase la sección 8-5). Para facilitar esta función, CTLA4 une B7 con 20 veces la potencia de CD28, de modo que cuando CTLA4 se expresa desplaza a CD28 en la unión a B7.

Belatacept es el nombre genérico que se da a un fármaco inmunosupresor que se aprobó para trasplantes en 2011. Su objetivo es la coestimulación de los linfocitos T y es una proteína de fusión sintética que consiste de los dominios de unión B7 extracelulares de CTLA4 con el fragmento Fc de IgG1. Esta proteína soluble utiliza su componente CTLA4 para unirse estrechamente con las moléculas B7 expresadas por células dendríticas activadas, que presentan aloantígenos. Esta interacción evita que los receptores CD28 de los linfocitos T alorreactivos se unan a B7 y generen la señal coestimulante necesaria para su activación (figura 15-23). Conforme se ha medido la supervivencia del injerto, belatacept funciona tan bien como el mejor de los fármacos más antiguos establecidos y es mejor que estos para conservar la función renal. La desventaja es que se relaciona con un aumento en la incidencia del rechazo agudo, lo que ejemplifica cómo cada fármaco inmunosupresor que consigue su aprobación tiene tanto fortalezas como debilidades.

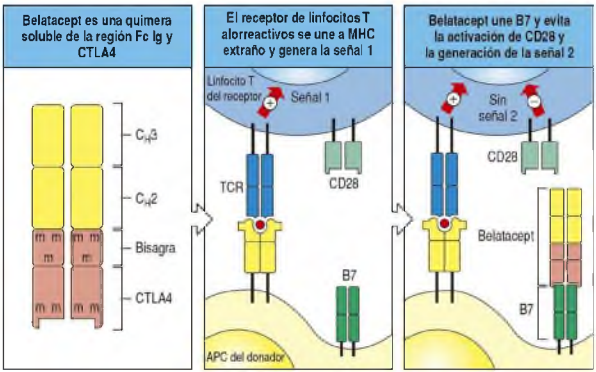
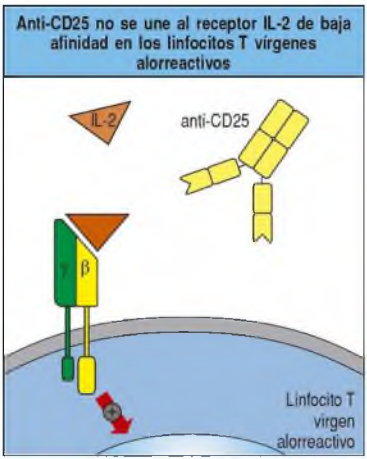


Figura 15-23 Inhibición de la coestimulación de linfocitos T por una forma soluble de CTLA4. Belatacept es una proteína quimérica soluble que combina el dominio extracelular de CTLA4 con los dominios de unión y Fc de la cadena pesada IgG1. En el diseño de belatacept, se hicieron mutaciones (m) en la parte CTLA4 para aumentar la avidez para B7 y en la unión para eliminar la función efectora mediada por Fc (recuadro izquierdo). Belatacept no interfiere con el reconocimiento de linfocitos T alorreactivos de moléculas MHC extrañas en los tejidos trasplantados (recuadro central), pero al unirse estrechamente con B7 evita que CD28 reconozca B7 y genere la segunda señal necesaria para activar a los linfocitos T alorreactivos vírgenes (recuadro central).

15-16 El bloqueo de la señalización de las citocinas puede evitar la activación de linfocitos T alorreactivos

Una vez que un linfocito T ha recibido las señales del receptor de antígeno y el receptor coestimulatorio, necesita una serie adicional de señales de un receptor de citocina si va a proceder la activación. La citocina dominante de la activación del linfocito T es IL-2, que es elaborada por los linfocitos T y actúa tanto de forma paracrina como autocrina al unirse al receptor IL-2 expresado por los linfocitos T (véase la sección 8-7). Los linfocitos T vírgenes alorreactivos expresan un receptor de baja afinidad para IL-2 que consiste de las cadenas β y γ. Al reconocer al aloantígeno, las señales del receptor de linfocito T dirigen la síntesis de la cadena γ (CD25), que se relaciona con las cadenas β y γ para formar el receptor IL-2 de alta afinidad.

Basiliximab quimérico y daclizumab humanizado son anticuerpos IgG1 monoclonales que son específicos para CD25 y que se han usado como fármacos inmunosupresores en trasplantes durante más de 15 años. Estos **anticuerpos anti-CD25** se unen estrechamente a los receptores IL-2 de alta afinidad en los linfocitos T activados y evitan que el receptor se una a IL-2 y genere las señales intracelulares necesarias para continuar con la activación (figura 15-24). Los anticuerpos se administran primero a los receptores de trasplante justo antes de que se realice el trasplante, de modo que los anticuerpos estén presentes de forma sistémica para unirse a CD25 cuando llega primero a la superficie del linfocito T. Las infusiones subsecuentes de anti-CD25 se administran durante los primeros dos meses después del trasplante, el periodo cuando el rechazo agudo es más factible. Una sola dosis del anticuerpo satura todas las moléculas CD25 en el cuerpo en un lapso de 24 horas, la vida media del anticuerpo es de 2 semanas y su efecto supresor puede persistir durante más de un mes.


Anti-CD25 no se une al receptor IL-2 de baja afinidad en los linfocitos T vírgenes alorreactivos
IL-2
anti-CD25
γ
β
Linfocito T virgen alorreactivo

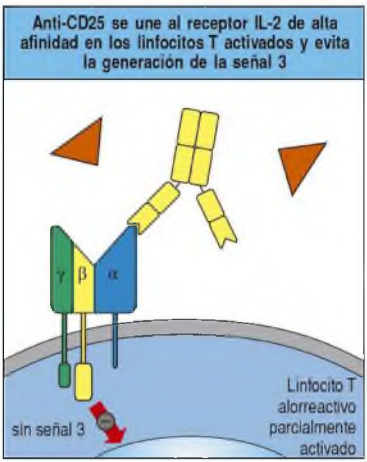

Anti-CD25 se une al receptor IL-2 de alta afinidad en los linfocitos T activados y evita la generación de la señal 3
γ
β
α
Linfocito T alorreactivo parcialmente activado
sin señal 3

Figura 15-24 Inhibición de la activación de linfocitos T alorreactivos mediante el anticuerpo monoclonal específico de CD25. CD25 no es parte del receptor IL-2 de baja afinidad de los linfocitos T vírgenes alorreactivos (recuadro superior) pero es la cadena α del receptor IL-2 de alta afinidad de linfocitos T alorreactivos que se han activado por las señales 1 y 2. Al unirse con el receptor IL-2 de alta afinidad, anti-CD25 evita la unión de IL-2 al receptor (recuadro inferior). Esto impide la generación de la señal 3 e interfiere con una mayor activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos T. Los anticuerpos anti-CD25 usados en clínica son basiliximab quimérico y daclizumab humanizado.

El beneficio del anti-CD25 como fármaco inmunosupresor es que es altamente específico para los linfocitos T que se embarcan en la activación y no afecta a la mayoría de los linfocitos T circulantes o cualquier otro tipo de células. Lo mejor es que el conocimiento de la biología de los linfocitos T ha permitido a los fármacos ser diseñados para estos fines. Así, basiliximab y daclizumab no tienen los efectos amplios de un fármaco como prednisona. De especial importancia, no inducen inmunodeficiencia significativa en el paciente trasplantado, por lo que es menos factible que presente infecciones durante su convalecencia y recuperación.

Rapamicina (también llamada **sirolimús**) es un macrólido inmunosupresor que se aisló de *Streptomyces hygroscopicus*, una bacteria del suelo que se encuentra en la isla de Pascua, el nombre en polinesio de la isla, "Rapa ui" se usó para bautizar el fármaco. Aunque rapamicina se une a las proteínas de unión a FK, no interfiere con la calcineurina, sino que bloquea la activación de linfocitos T en una etapa posterior al prevenir la transducción de señal del receptor IL-2. Rapamicina es más tóxica que ciclosporina A o tacrolimús, pero resulta un componente útil en el tratamiento combinado.

15-17 Los fármacos citotóxicos se dirigen a la replicación y proliferación de los linfocitos T aloantigénicos activados

Una clase de fármacos inmunosupresores, los **fármacos citotóxicos,** eliminan linfocitos T activados por aloantígenos al interferir con su replicación y proliferación. Un fármaco citotóxico muy usado en el trasplante renal es la **azatioprina**, un profármaco que primero se convierte *in vivo* en 6-mercaptopurina y luego en ácido 6-tioinosínico (figura 15-25). Este último compuesto inhibe la producción de ácido inosínico, un intermediario en la biosíntesis de nucleótidos de adenina y guanina, que son componentes esenciales del DNA. Azatioprina no tiene efecto hasta que las células intentan replicar su DNA, lo que es imposible y entonces las células mueren. La azatioprina, como otros fármacos citotóxicos, no tiene selectividad y su peor efecto secundario es el daño colateral a tejidos que siempre participan en la división celular. En especial resultan afectados la médula ósea, el epitelio intestinal y los folículos capilares, lo que conlleva la presencia de anemia, leucopenia, trombocitopenia, lesión intestinal y alopecia. Cuando las embarazadas deben recibir fármacos citotóxicos, el desarrollo fetal puede verse afectado. Un importante motivo por el que ciclosporina y tacrolimús tuvieron tal impacto cuando se introdujeron por primera vez fue que no tenían estos efectos adversos graves. Micofenolato de mofetilo, un producto del hongo *Penicillium stoloniferum*, es un fármaco de desarrollo más reciente con efectos similares a los de la azatioprina. Se metaboliza en el hígado a **ácido micofenólico** (véase la figura 15-25), el cual impide la división celular al inhibir la monofosfato de inosina deshidrogenasa, una enzima necesaria para la síntesis de guanina. Dado que los fármacos citotóxicos no actúan hasta después de que los linfocitos T alorreactivos han reconocido a los aloantígenos del injerto, suelen administrarse sólo después del trasplante.

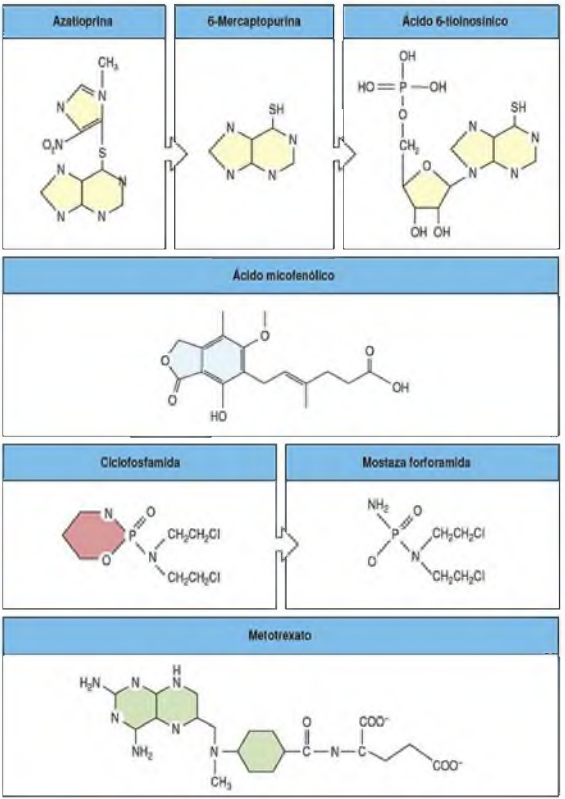


Figura 15-25 Estructura química y metabolismo de los fármacos citotóxicos. Azatioprina se desarrolló como una modificación del fármaco anticanceroso 6-mercaptopurina; al bloquear el grupo reactivo tiol, el metabolismo de este medicamento se hace más lento. Es convertido poco a poco *in vivo* en 6-mercaptopurina, que entonces se metaboliza a ácido6-tioinosínico; esto bloquea la vía de biosíntesis de purinas. El micofenolato es un fármaco más nuevo que también bloquea la

biosíntesis de purinas después de ser metabolizado a ácido micofenólico. La ciclofosfamida se desarrolló como un profármaco estable, que es activado enzimáticamente en el cuerpo a la mostaza fosforamida, un potente e inestable agente alquilante del DNA. El metotrexato bloquea la síntesis de DNA al interferir en la síntesis de timidina.

La **ciclofosfamida** es una de las mostazas nitrogenadas que se desarrollaron como armas químicas y se utilizaron de manera intensiva durante la Primera Guerra Mundial. Es un profármaco que en el organismo se convierte en la mostaza fosforamida; ésta alquila moléculas de DNA y forma enlaces cruzados con ella (véase la figura 15-25). Esta alteración hace que las células sean incapaces de replicar el DNA y también afecta la transcripción. Ciclofosfamida tiene muchos efectos tóxicos que limitan su aplicación clínica. Además del daño a los tejidos con las células que se dividen de forma activa, ciclofosfamida daña de forma específica la vejiga, en ocasiones causando cáncer o un trastorno denominado cistitis hemorrágica. A diferencia de la azatioprina, la ciclofosfamida no es particularmente tóxica para el hígado, y constituye una alternativa útil para los pacientes que han sufrido daño hepático o de alguna otra manera se han sensibilizado a la azatioprina. La máxima eficacia de la ciclofosfamida se obtiene cuando se aplica por lapsos breves.

Metotrexato fue uno de los primeros fármacos citotóxicos en que se demostró eficacia para tratar células cancerosas. Impide la duplicación del DNA al inhibir la hidrofolato reductasa, una enzima esencial para la síntesis celular de timidina. El metotrexato es el fármaco de elección para inhibir la GVHD en receptores de trasplantes de médula ósea (véase la figura 15-25).

15-18 Los pacientes que necesitan un trasplante superan la cantidad de órganos disponibles

El trasplante renal ha avanzado a tal grado que hoy es posible trasplantar riñones de cadáver pese a las considerables incompatibilidades de HLA. Este progreso ayudó al desarrollo del trasplante cardiaco, para el cual sólo pueden considerarse donadores fallecidos. El trasplante cardiaco es inherentemente más difícil, debido a que cuando el corazón injertado falla, el paciente muere, mientras que los pacientes en que falla un riñón trasplantado pueden volver a la diálisis. El uso de ciclosporina y tacrolimús ha incrementado el éxito del trasplante cardiaco, principalmente al prevenir la muerte por rechazo agudo o infección durante los primeros meses posteriores al trasplante. En consecuencia, el número de trasplantes cardiacos aumentó en grado considerable desde 1979. En Estados Unidos, cada año unos 2,000 pacientes reciben un trasplante de corazón, y se proyecta que más de la mitad de ellos estarán vivos 10 años después.

El trasplante hepático ha progresado de modo similar con la introducción de ciclosporina y tacrolimús, desde ser un procedimiento relativamente peligroso hasta otro que ofrece considerables beneficios. En 1979 sólo 30 a 40% de los pacientes sobrevivían por más de un año luego de un trasplante de hígado; en la actualidad 70 a 90% de los pacientes se encuentran vivos luego de un año, y 60% lo están después de cinco años. Se ha observado una mejoría parecida en el trasplante pulmonar.

El mismo éxito del trasplante de órganos sólidos ha creado su propio problema, a saber, que el número de pacientes que podrían beneficiarse de un trasplante de riñón, corazón o hígado excede con mucho la disponibilidad de órganos de donadores vivos y fallecidos (figura 15-26). Así, los pacientes se colocan en listas de espera y se seleccionan para recibir el trasplante con base en diversos criterios, como gravedad de la afección y compatibilidad de HLA con los órganos disponibles. A fin de incrementar las existencias de órganos, algunos países han instituido una política por medio de la cual los órganos de personas que mueren en accidentes quedan disponibles automáticamente para trasplante clínico a menos que la persona haya optado expresamente por no ser incluida en el programa. Otros países mantienen la política de que los órganos pueden usarse para trasplante sólo si el fallecido decidió donarlos al firmar un consentimiento. Aún entonces, los familiares pueden revertir esa decisión. A fin de suministrar órganos para trasplante, el sistema de disponibilidad

automática funciona mucho mejor que el de disponibilidad por consentimiento (figura 15-27).

	Pacientes en lista de espera		
Órgano	Agosto 1999	Noviembre 2003	Marzo 2014
Riñón	42,875	83,284	100,431
Hígado	13,698	17,237	15,735
Corazón	4287	3556	3958
Pulmón	3343	3907	1660
Páncreas	502	1404	1195

Figura 15-26 La necesidad de tejidos para trasplante sobrepasa la oferta de órganos en donación. En Estados Unidos y el Reino Unido, los pacientes que son elegibles para recibir un trasplante deben esperar un promedio de dos o tres años antes de recibirlo. Se muestran las cifras de pacientes en espera en Estados Unidos para tres momentos en el periodo de 1999 a 2008. En 2007 se realizó un total de 28,353 trasplantes. Cada año más de 6,000 pacientes de la lista de espera mueren sin haber recibido un trasplante. Datos cortesía de la *United Network for Organ Sharing*.

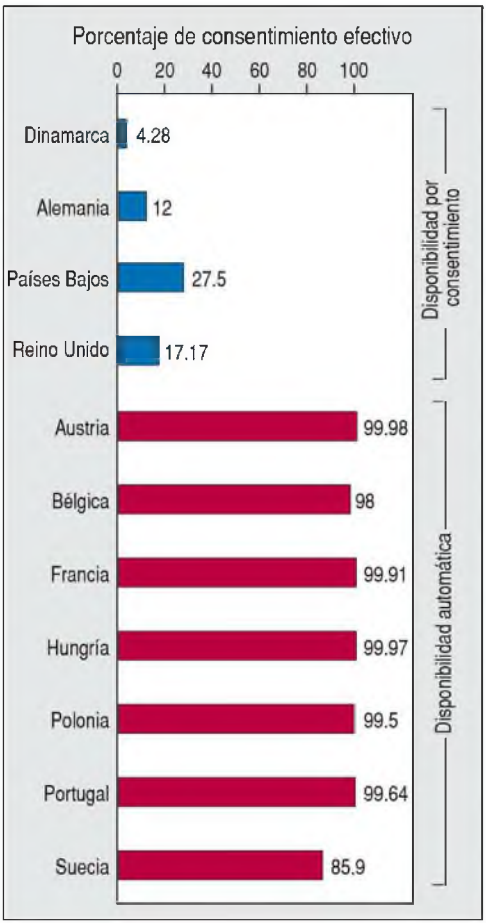

Porcentaje de consentimiento efectivo
0
20
40
60
80
100
Dinamarca
4.28
Alemania
12
Países Bajos
27.5
Reino Unido
17.17
Austria
99.98
Bélgica
98
Francia
99.91
Hungría
99.97
Polonia
99.5
Portugal
99.64
Suecia
85.9
Disponibilidad por consentimiento
Disponibilidad automática

Figura 15-27 La oferta de órganos de donador cadáver es más alta en países con el sistema de disponibilidad automática que en países con el sistema de disponibilidad por consentimiento. Datos cortesía de E.J. Johnson y D. Goldstein.

Las demandas no satisfechas de riñones para trasplante inevitablemente han llevado a un comercio internacional floreciente y no regulado de riñones humanos, en el que por lo general donadores de los países más pobres venden uno de sus riñones para que sea trasplantado a un paciente de uno de los países más ricos (figura 15-28). Estas cirugías pueden implicar el llamado "turismo de trasplante" a centros médicos de países de nivel económico intermedio, donde donador, receptor y cirujano son reunidos por un agente. Aunque muchos organismos nacionales e internacionales prohíben tal comercio, hoy se estima que representa el 10% de los 80,000 trasplantes renales al año.

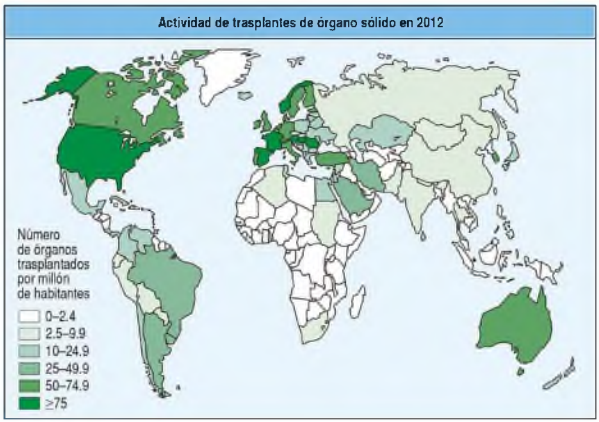


Figura 15-28 Frecuencia de trasplante de órgano sólido en todo el mundo. Se muestra la frecuencia de trasplantes de órgano sólido por millón de habitantes para cada país. Alrededor del 80% de los trasplantes son de riñones.

La existencia limitada de órganos podría superarse mediante el uso de órganos de animales. Este tipo de trasplante, en el cual donador y receptor pertenecen a especies distintas, se denomina **xenotrasplante**, y el tejido trasplantado, **xenoinjerto**. El cerdo se considera la especie donadora más apropiada para el ser humano, primero porque los órganos del cerdo y el ser humano tienen tamaño similar y segundo porque los cerdos ya se crían, sacrifican y consumen en grandes cantidades. Las barreras inmunitarias que enfrenta el xenotrasplante son formidables. Para empezar, la mayoría de los seres humanos tienen anticuerpos circulantes que se unen a las células endoteliales del cerdo y que podrían causar rechazo hiperagudo. En este contexto, estos anticuerpos se denominan **xenoanticuerpos**, y los antígenos carbohidrato en el endotelio porcino al que se unen, **xenoantígenos**. Como en el caso de los aloanticuerpos que el ser humano produce contra aloantígenos de grupo sanguíneo ABO, los xenoanticuerpos probablemente son inducidos por infecciones debidas a bacterias comunes cuyos carbohidratos de superficie son parecidos a los de las células porcinas. Para exacerbar los problemas potenciales del rechazo hiperagudo, las proteínas reguladoras del complemento en la superficie de las células porcinas (las versiones porcinas de CD59, DAF y MCP; véase la sección 2-5) no inhiben el complemento humano.

A fin de mejorar la compatibilidad de los órganos porcinos con el sistema inmunitario humano, sería necesario modificar genéticamente a los cerdos con varios genes humanos. Más allá de la barrera inmunitaria está la preocupación de que los pacientes inmunosuprimidos que recibieran xenotrasplantes porcinos podrían constituir una vía de entrada para que los retrovirus porcinos endógenos infectaran la población humana y produjeran un efecto como el del VIH. Como en muchas ocasiones previas, el desarrollo de procedimientos para salvar vivas por medio del trasplante de órganos hace surgir complicados cuestionamientos éticos.

15-19 La necesidad de compatibilidad de HLA y terapia inmunosupresora varía con el órgano trasplantado

Cada órgano es único en su anatomía, funcionamiento y vasculatura, propiedades que afectan tanto la potencia de la estimulación antigénica inducida por el trasplante como la naturaleza de la respuesta alorreactiva. En un extremo del espectro está la córnea del ojo, el primer órgano sólido que se trasplantó con éxito (en 1905) y uno de los que se trasplantan con más frecuencia: cada año se realizan más de 30,000 trasplantes de córnea de cadáveres tan sólo en Estados Unidos. Debido al ambiente inmunitario único del ojo, las córneas se trasplantan con 90% de éxito en ausencia de compatibilidad de HLA o de terapia inmunosupresora (figura 15-29).

Figura 15-29 Aloinjerto de córnea exitoso. El trasplante exitoso de córneas de donador cadáver no requiere la determinación del tipo HLA ni la administración de fármacos inmunosupresores. La ausencia de cualquier respuesta de rechazo se debe al ambiente inmunosupresor natural de la cámara anterior del ojo y a la ausencia de vasos sanguíneos en la córnea. Cortesía de Jerry Y. Niederkorn y James P. McCulley.

Para que el ojo funcione correctamente, la córnea y la cámara ocular anterior deben permanecer claras y permitir el paso de una cantidad

precisa de luz hasta la retina. Dado que cualquier proceso inflamatorio puede trastornar la visión, el ojo ha desarrollado un ambiente inmunitario que suprime la inflamación al tiempo que mantiene una cobertura suficiente contra patógenos. La córnea es transparente y carece de vasculatura, mientras que el humor acuoso de la cámara anterior contiene factores inmunomoduladores que inhiben la activación de linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y complemento. En particular, la citocina TGF-β hace que las células dendríticas residentes regulen a la baja factores coestimuladores de linfocitos T como CD40 e impide la secreción de IL-12. Cuando se introducen antígenos en los ojos de animales de laboratorio, son llevados al bazo por esas células dendríticas, donde generan una respuesta de linfocitos T que está sesgada hacia linfocitos T reguladores y la producción de IL-4 y TGF-β. Esta capacidad de generar un estado sistémico activo de tolerancia a antígenos extraños en el ojo se denomina **desviación inmunitaria asociada a la cámara anterior (ACAID)**. Permite al ojo tolerar injertos de córnea de todos los tipos HLA y constituye un ejemplo natural de la tolerancia específica que los médicos de trasplantes aspiran a inducir en otros tejidos trasplantados.

El hígado es otro órgano que se trasplanta con éxito pese a diferencias importantes en HLA clases I y II, e incluso se ha afirmado que el éxito del trasplante se correlaciona inversamente con el grado de compatibilidad de HLA. En consecuencia, antes del trasplante hepático no se determina el tipo HLA ni se realizan pruebas de compatibilidad cruzada; el tipo ABO es el único factor genético que influye en la selección del donador. La experiencia clínica indica que el hígado es relativamente resistente al rechazo agudo o hiperagudo, aunque la ciclosporina A y el tacrolimús han mejorado notablemente el éxito de los trasplantes hepáticos. El hígado tiene arquitectura y vasculatura especializadas, y los hepatocitos expresan concentraciones muy bajas de proteínas HLA clase I y nada de HLA clase II. Estas propiedades, y la exposición diaria de las células hepáticas a los productos de la digestión de miríadas de productos extraños procedentes de los intestinos, con su ambiente antiinflamatorio característico (véase el capítulo 10), podrían contribuir a la inmunobiología distintiva del hígado alogénico trasplantado.

En el extremo del espectro opuesto al del ojo y el hígado está la médula ósea, el tejido cuyo trasplante es más sensible a la diferencia de HLA. Las razones de ello se explican en la siguiente parte del capítulo.

Resumen

De los muchos problemas que enfrentan los médicos dedicados a trasplantes, el más desafiante ha sido la respuesta inmunitaria alorreactiva contra aloantígenos ABO y HLA. El rechazo hiperagudo inducido por anticuerpos preformados se evita seleccionando órganos que no reaccionen con los aloanticuerpos del receptor. El rechazo agudo ocurre por la vía directa de alorreconocimiento, en la cual los linfocitos T del receptor reaccionan a moléculas HLA clases I y II alogénicas del órgano trasplantado. La respuesta del linfocito T alorreactivo se reduce seleccionando un donador que tenga la mayor compatibilidad posible de HLA con el receptor. Esta táctica es complementada por una gama de fármacos inmunosupresores y anticuerpos monoclonales que se utilizan para prevenir y tratar con presteza cualquier episodio de rechazo agudo (figura 15-30). Durante un año después del trasplante ocurre una adaptación gradual entre el injerto y el receptor, la cual permite reducir las dosis de los fármacos inmunosupresores hasta un nivel que protege al injerto al tiempo que no hace inmunodeficiente al receptor, de modo que sea incapaz de combatir una infección. Una pequeña cantidad de pacientes se vuelven completamente tolerantes al injerto renal y no requieren inmunosupresión. A largo plazo, el rechazo crónico mediado por anticuerpos que se unen a las moléculas HLA alogénicas del injerto representa el mayor riesgo para la salud. La respuesta del anticuerpo a los aloantígenos HLA ocurre por la vía indirecta de alorreconocimiento, en que las células dendríticas del paciente procesan las moléculas HLA alogénicas del injerto y las presentan a los linfocitos T. El potencial de rechazo varía con el tipo de órgano trasplantado, al igual que la necesidad de compatibilizar donador y receptor en cuanto a tipo HLA. El trasplante de órganos se ha convertido en un tratamiento muy exitoso para distintas alteraciones, pero la mayoría de los pacientes que pueden beneficiarse no pueden recibir este tratamiento debido al suministro limitado de órganos donados.

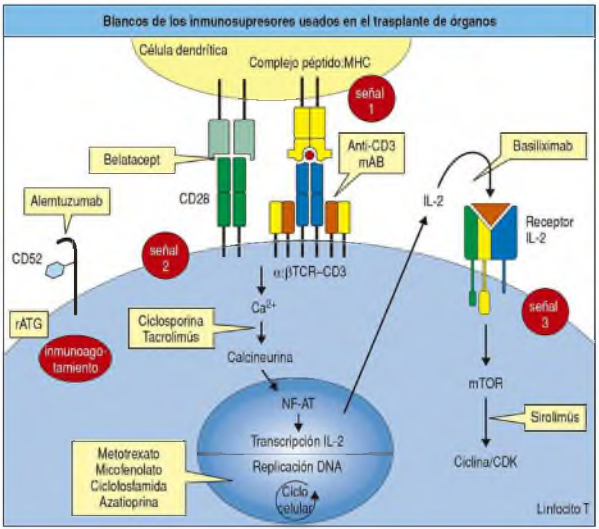


Figura 15-30 Los inmunosupresores actúan en diferentes etapas en la activación de linfocitos T alorreactivos. Se usan globulina antitimocítica de conejo (rATG) y anticuerpo monoclonal anti-CD52 (alemtuzumab) para a los linfocitos T y otros leucocitos antes del trasplante. Los anticuerpos monoclonales antiCD3 previenen la generación de la señal 1 del complejo del receptor de linfocitos T, en tanto que ciclosporina y tacrolimús interfieren con el envío de la señal 1, inhibiendo la acción de la calcineurina. La proteína de fusión CTLA4:Fc belatacept se une a B7 y evita la generación de la señal 2 de CD28, el receptor coestimulatorio. El anticuerpo anti-CD25 (Basiliximab) se une al receptor IL-2 de alta afinidad en los linfocitos T parcialmente activados y evita la generación de la señal 2. Sirolimús interfiere con el envío de la señal 3. Azatioprina, micofenolato, metotrexato y ciclofosfamida impiden la replicación y proliferación de los linfocitos T activados.

Trasplante de células troncales hematopoyéticas

Mientras que el trasplante de órganos sólidos requiere la colaboración entre los cirujanos de trasplante que realizan los procedimientos y los médicos especialistas que atienden a los receptores después, el trasplante de médula ósea requiere de la colaboración entre hematólogos, oncólogos y radiólogos. Las células hematopoyéticas se trasplantan en suspención por infusión intravenosa a pacientes cuya propia médula ósea ha sido debilitada o destruida por quimioterapia y radiación (figura 15-31). El componente clave del trasplante de células hematopoyéticas es la célula troncal hematopoyética, que con el tiempo reconstituye el sistema hematopoyético del receptor. El trasplante de células hematopoyéticas es el tratamiento de elección para una variedad cada vez mayor de enfermedades genéticas y neoplásicas y, en contraste con el trasplante de órganos sólidos, el número de donadores hematopoyéticos dispuestos exceden en mucho el número de pacientes que necesitan trasplante. Sin embargo, la mayor sensibilidad del trasplante de células hematopoyéticas a la diferencia con HLA significa que muchos pacientes son incapaces de encontrar a un donador con una compatibilidad HLA óptima.

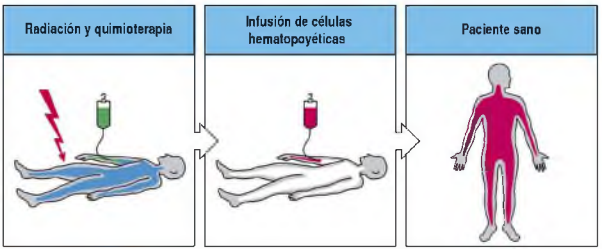


Figura 15-31 El trasplante de progenitores hematopoyéticos es un tratamiento para enfermedades genéticas y malignas de las células hematopoyéticas. El sistema hematopoyético enfermo del paciente se ve destruido por la quimioterapia y la radiación. Se administra una infusión de células troncales hematopoyéticas obtenido de un donador HLA compatible. En un periodo de meses las células troncales hematopoyéticas en el injerto reconstituyen en el paciente un sistema hematopoyético sano.

15-20 El trasplante de células hematopoyéticas es el tratamiento para las enfermedades genéticas de las células sanguíneas

El trasplante de células hematopoyéticas se desarrolló por primera vez como tratamiento para enfermedades genéticas que ponen en riesgo la vida en situaciones donde función de uno o más tipos de células hematopoyéticas está alterada. En el capítulo 13 se vio el modo en que se utiliza para reconstituir el sistema inmunitario en niños con inmunodeficiencias heredadas; es también el tratamiento de elección para las deficiencias eritrocíticas, como la talasemia mayor, anemia drepanocítica y anemia de Fanconi (figura 15-32). Después del trasplante de células hematopoyéticas, las células troncales hematopoyéticas reconstituyen el sistema inmunitario del paciente y también sus eritrocitos, plaquetas y médula ósea. Dos o tres semanas después de un trasplante exitoso, comienzan a producirse nuevas células sanguíneas circulantes a partir de de los progenitores hematopoyéticos trasplantados Éste es un signo de que las células pluripotentes han colonizado los huesos, en un proceso denominado **injerto**. Con el tiempo el trasplante sustituye el sistema hematopoyético defectuoso por uno normal. La reconstitución completa puede tomar un año o más.

Enfermedades genéticas tratables mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos	
Enfermedad	Deficiencia
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Defectos de leucocitos y plaquetas
Anemia de Fanconi	Incapacidad de la médula ósea para producir células sanguíneas
Síndrome de Kostmann	Recuento bajo de neutrófilos (neutropenia)
Osteopetrosis	Modelación y remodelación defectuosas por osteoclastos
Ataxia-telangiectasia	Deterioro neurológico e inmunodeficiencia
Síndrome de Diamond-Blackfan	Recuento bajo de eritrocitos (anemia)
Candidosis mucocutánea	Respuesta ineficaz de linfocitos T a infecciones micóticas
Hipoplasia de cartílago y pelo	Extremidades cortas, pelo escaso y delgado e inmunodeficiencia
Mucopolisacaridosis	Diversas deficiencias de enzimas lisosómicas
Síndrome de Gaucher	Deficiencia de la enzima lisosómica glucocerebrosidasa
Talasemia mayor	Hemoglobina defectuosa, disfunción eritrocítica
Anemia drepanocítica	Hemoglobina defectuosa, disfunción eritrocítica

Figura 15-32 Enfermedades genéticas para las cuales el trasplante de progenitores hematopoyéticos es una opción terapéutica. Además de las enfermedades que se enumeran aquí, muchas otras inmunodeficiencias determinadas genéticamente, como el SCID (véase el capítulo 11), son susceptibles de tratarse mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos

La logística del trasplante de células hematopoyéticas difiere de la que se aplica para el trasplante de órganos, y es más parecida a una transfusión sanguínea. Los donadores están vivos y sanos, y el tejido trasplantado se administra por infusión intravenosa sin cirugía. La inmunología del trasplante de células hematopoyéticas también difiere de la de otros tipos de trasplante. Un paciente que recibe un trasplante renal retiene su propio sistema inmunitario, que queda sujeto del control de los fármacos inmunosupresores, en donde el objetivo es prevenir el rechazo del injerto al tiempo que se mantiene la capacidad de combatir la infección. Un paciente que recibe un trasplante de células hematopoyéticas se somete primero a una combinación de fármacos citotóxicos e irradiación que aniquila el sistema inmunitario. Este régimen de acondicionamiento se denomina **terapia mieloablativa** porque destruye la médula ósea, y sirve para dos fines. Primero, al incapacitar al sistema inmunitario del receptor se descarta cualquier posibilidad de que las células injertadas se vean sujetas a rechazo inmunológico, y segundo, destruir todas las células hematopoyéticas en la médula ósea del receptor, proporciona el espacio necesario para que las células troncales hematopoyéticas trasplantadas interactúen con las células del estroma medular, se desarrollen y creen un nuevo sistema inmunitario.

En las pocas semanas que siguen al trasplante, el sistema hematopoyético comienza a reconstituirse. Las células de la inmunidad innata, por ejemplo granulocitos y células NK, se recuperan más rápidamente que los linfocitos B y T de la inmunidad adaptativa. Cuando su sistema inmunitario está del todo reconstituido, el paciente es una quimera en la cual las células hematopoyéticas son del genotipo del donador y el resto de las células son del genotipo del receptor. El nuevo sistema inmunitario del paciente puede entonces hacerse tolerante tanto a los alotipos HLA del donador como a los del receptor. Una característica crítica de los linfocitos T del nuevo sistema inmunitario del paciente es su selección positiva por células del epitelio tímico que expresan los alotipos HLA del receptor,

pero que al responder a la infección se presentarán con antígenos peptídicos por los alotipos HLA del donador expresados por células dendríticas y otras células presentadoras de antígeno originarias del donador (figura 15-33). Para que esto funcione, el receptor y el donador deben compartir alotipos HLA clase I y II; entre más alotipos HLA compartan, más robusta será la respuesta de los linfocitos T del paciente a cualquier patógeno.

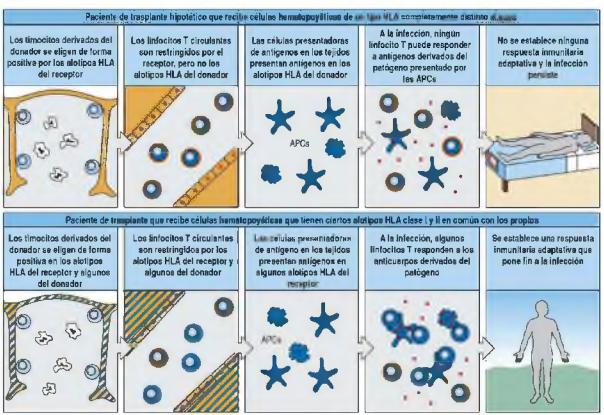


Figura 15-33 El donador y el receptor de un trasplante de progenitores hematopoyéticos deben compartir moléculas HLA clase I y II si han de reconstituir la función de linfocitos T en el receptor. Después del trasplante de progenitores hematopoyéticos, los timocitos derivados del donador se eligen de forma positiva sobre las moléculas HLA transportadas por el epitelio tímico del receptor. Los recuadros superiores muestran la situación hipotética en que ninguno de los alotipos HLA del receptor (rojo) sea igual a los alotipos HLA del donador (azul). En esta situación, el receptor no puede reconstituir un sistema de linfocitos T funcional y sufre inmunodeficiencia combinada grave. Los recuadros inferiores muestran la situación en que el receptor y el donador comparten los alotipos HLA indicados en azul. En la práctica clínica, los donadores y los receptores de trasplante de médula ósea se eligen para compartir tantos alotipos HLA clase I y II como sea posible. APC, célula presentadora de antígeno.

15-21 El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es el tratamiento de elección para muchos cánceres

Además de emplearse para sustituir un sistema hematopoyético defectuoso por otro funcional, el trasplante de progenitores hematopoyéticos también es un tratamiento importante para muchos pacientes con cáncer, en particular tumores de células del sistema inmunitario. Cuando se trata a pacientes con cáncer mediante quimioterapia y radiación, las ventajas obtenidas al destruir las células malignas conllevan el daño causado a los tejidos vitales que proliferan normalmente. De éstos, la médula ósea es el más susceptible. El trasplante de células hematopoyéticas da la oportunidad de incrementar el tratamiento anticanceroso más allá del punto en que se torna letal, y entonces se rescata al paciente con un trasplante alogénico de un donador sano con compatibilidad de HLA. Desde que se realizaron los primeros trasplantes de médula ósea hace unos 35 años, el procedimiento se ha usado contra una gama cada vez más amplia de cánceres (figura 15-34).

Cánceres tratables mediante trasplante de médula ósea	
Trasplante alogénico	Trasplante autólogo
Anemia aplásica Leucemia Leucemia mieloide aguda (AML) Leucemia linfocítica aguda (ALL) Leucemia mieloide crónica (CML) Mielodisplasia Mieloma múltiple Linfoma no Hodgkin Enfermedad de Hodgkin	Leucemia Leucemia mieloide aguda (AML) Leucemia linfocítica aguda (ALL) Mieloma múltiple Linfoma no Hodgkin Enfermedad de Hodgkin Tumores sólidos Ovárico Testicular Neuroblastoma

Figura 15-34 Cánceres para los cuales el trasplante de médula ósea es una opción terapéutica.

15-22 Después del trasplante de células hematopoyéticas, el paciente es atacado por los linfocitos T alorreactivos en el injerto

Debido al agresivo régimen de acondicionamiento, el rechazo mediado por linfocitos T del receptor que reaccionan a alotipos HLA de un injerto de células hematopoyéticas no representa un problema. En cambio, la principal causa de alorreacciones dañinas son los linfocitos T CD4 y CD8 maduros derivados del donador que reaccionan a los alotipos HLA del receptor en una reacción de injerto contra huésped (GVHR) (figura 15-35). Esta GVHR es la principal causa de morbilidad y mortalidad posteriores a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.. El trastorno resultante, es la enfermedad aguda de injerto contra huésped, puede atacar casi cualquier tejido del cuerpo pero afecta principalmente la piel, intestinos e hígado. En esencia, la GVHD es una reacción de hipersensibilidad sistémica tipo IV que puede resultar letal. La gravedad de la GVHD aguda varía, y en el diagnóstico clínico se definen cuatro grados (figura 15-36). El característico exantema cutáneo de la GVHD tiende a desarrollarse con la cinética de una respuesta inmunitaria primaria durante los 10 a 28 días que siguen al trasplante. El exantema eritematoso difuso y fino comienza en las palmas, las plantas y la cabeza, y luego se propaga al tronco. La reacción intestinal provoca cólicos y diarrea, y la inflamación de los conductos biliares en el hígado ocasiona hiperbilirrubinemia y aumento de las concentraciones de enzimas hepáticas en la sangre. Se emplea metotrexato combinado con ciclosporina A para reducir la incidencia y gravedad de la GVHD.

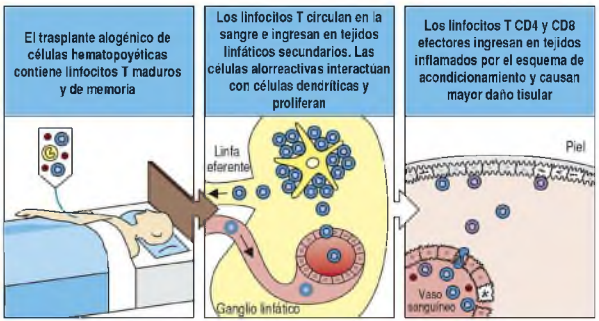


Figura 15-35 La enfermedad de injerto contra huésped se debe a que linfocitos T del donador presentes en el injerto atacan tejidos del receptor. Después del trasplante de progenitores hematopoyéticos, cualesquiera linfocitos T CD4 y CD8 maduros del donador presentes en el injerto que sean específicos para alotipos HLA del receptor serán activados en tejidos linfoides secundarios. Los linfocitos T CD4 y CD8 efectores pasan a la circulación y de manera preferente entran en tejidos que han sido más dañados por el esquema de acondicionamiento, consistente en quimioterapia y radiación (piel, intestinos e hígado), y los atacan.

Reacciones tisulares en los cuatro grados de la enfermedad de injerto contra huésped			
Grado	Piel	Hígado	Tubo digestivo
I	Exantema maculopapular en <25% de la superficie corporal	Bilirrubina sérica 2 a 3 mg/dL	>500 mL de diarrea/día
II	Exantema maculopapular en 25 a 50% de la superficie corporal	Bilirrubina sérica 3 a 6 mg/dL	>1 000 mL de diarrea/día
III	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina sérica 6 a 15 mg/dL	>1 500 mL de diarrea/día
IV	Eritrodermia generalizada con formación de ampollas y descamación	Bilirrubina sérica 15 mg/dL	Dolor abdominal intenso, con o sin obstrucción intestinal

Figura 15-36 Características de los cuatro grados de la enfermedad de injerto contra huésped.

Los linfocitos T maduros del trasplante circulan en la sangre del receptor y entran en los tejidos linfáticos secundarios, donde interactúan con las células dendríticas del receptor. Los linfocitos T alorreactivos son estimulados para dividirse y diferenciarse en células efectoras, las cuales

viajan por la linfa y la sangre a tejidos inflamados. El régimen de acondicionamiento, con el que se busca destruir las células de la médula ósea en rápida división, también daña otros tejidos en los cuales normalmente ocurre gran proliferación celular. Entre éstos destacan la piel, el epitelio intestinal y los hepatocitos, todos los cuales constituyen los blancos de la GVHD. El régimen de acondicionamiento crea de manera preferente inflamación en estos tejidos, lo cual se ha descrito como una "tormenta de citocinas". Este ambiente hace que las células dendríticas se activen y migren del tejido linfático inflamado al tejido linfático secundario receptor, donde estimulan linfocitos T alorreactivos. Y lo que es más importante, hace a estos tejidos más accesibles a linfocitos T efectores alorreactivos.

Dado que el número de linfocitos T maduros presentes en el trasplante es limitado, la duración de la GVHD aguda suele restringirse a los primeros pocos meses que siguen al procedimiento. Las reacciones de rechazo crónico que se observan en los pacientes de trasplante renal tienen su análogo en la GVHD crónica que experimentan 25 a 45% de los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos que sobreviven más de seis meses luego del proceso. El curso acumulativo de este trastorno crónico y que empeora de forma gradual es producir inmunodeficiencia grave, lo que conduce a infecciones recurrentes que ponen en riesgo la vida.

15-23 La compatibilidad de donador y receptor en cuanto a HLA reviste especial importancia en el trasplante de células hematopoyéticas

Hasta cierto grado, casi todos los receptores de trasplante de células hematopoyéticas sufren algún grado de GVHD. La gravedad de la GVHD guarda estrecha correlación con el grado de discordancia de HLA (figura 15-37) y, debido a las consecuencias potencialmente letales de la GVHD, el desenlace clínico y el éxito del trasplante de células hematopoyéticas son más sensibles a la discordancia de HLA que en el trasplante de órgano sólido. El mejor donador para el trasplante de células hematopoyéticas es un gemelo idéntico; el segundo mejor donador es un hermano HLA idéntico. En familias, la probabilidad de que dos hermanos sean HLA idénticos es 25%, lo que significa en la práctica que se realizan numerosos trasplantes de células hematopoyéticas con donadores y receptores que son hermanos HLA idénticos. Para pacientes que no cuentan con un donador hermano HLA idéntico, existen registros nacionales e internacionales de personas con compatibilidad HLA que están dispuestos a ser donadores y que pueden revisarse para identificar a quienes son más compatibles en cuanto a HLA. A nivel mundial, alrededor de 20 millones de donadores potenciales se han tipificado en cuanto a HLA para este fin. Existe un grado inusual de cooperación internacional para identificar donadores adecuados y proporcionar muestras de células hematopoyéticas para realizar trasplantes con la mejor correspondencia HLA. En tanto hay escasez de donadores para trasplantes de órgano, existen numerosos donadores potenciales de células hematopoyéticas, aunque sólo se contacta a unos pocos para que donen.

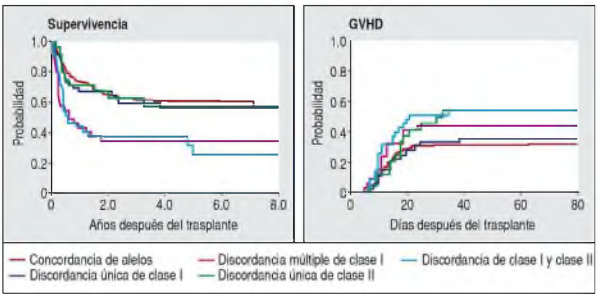


Figura 15-37 El éxito del trasplante de células hematopoyéticas se correlaciona con el grado de compatibilidad de HLA. Se muestran dos parámetros de pronóstico clínico: supervivencia del paciente (recuadro de la izquierda) y probabilidad de sufrir GVHD grave (recuadro de la derecha).La GVHD grave se define como los grados III y IV (véase la figura 15-36). Una "concordancia alélica" significa que donador y receptor tienen alelos idénticos HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-DR. Una sola discordancia de clase I significa que donador y receptor difieren en un alelo para un locus de HLA clase I, y de modo similar para el HLA clase II. Los trasplantes con discordancia de clase I y clase II tienen un alelo discordante para HLA clase I y otro para la clase II. En conjunto, a menor número de discordancias, mejor supervivencia y salud del paciente trasplantado. Datos cortesía de E. Petersdorf.

A pesar del gran número de donadores registrados, alrededor del 30% de los pacientes con cáncer que son clínicamente elegibles para un trasplante de células hematopoyéticas no encuentran donadores con concordancia de HLA apropiada. A fin de ayudar a estas personas se creó un procedimiento llamado **trasplante autólogo de células hematopoyéticas**. En éste, se toman muestras de la médula ósea del propio paciente antes de que el resto sea destruido por la quimioterapia y la radiación que se administran para tratar el cáncer. Las células troncales hematopoyéticas en la muestra se purifican y separan de cualquier célula tumoral y después se regresan al paciente cuando terminan los tratamientos de quimioterapia y radiación. Debido a que los trasplantes autólogos son perfectamente histocompatibles, los pacientes no experimentan GVHD y no reciben fármacos inmunosupresores. La limitación del trasplante autólogo de células troncales hematopoyéticas es la frecuencia con que regresa el cáncer, un fenómeno conocido como **recurrencia**. El índice de recurrencia es significativamente mayor para trasplantes autólogos que para trasplantes

alogénicos.

En los inicios de los trasplantes de células hematopoyéticas, la médula ósea fue la fuente de las células troncales hematopoyéticas. Esto requería un procedimiento quirúrgico y anestesia en que la médula ósea del donador se aspiraba de las crestas iliacas de la pelvis. Las células troncales hematopoyéticas para un trasplante autólogo y alogénico ahora pueden obtenerse mediante métodos menos invasivos que el aspirado de médula ósea. Un abordaje consiste en reclutar células hematopoyéticas de la médula ósea del donante en la sangre periférica y después aislar las células troncales de la sangre. Las células troncales se movilizan a partir de la médula al tratar al donante con los factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Los leucocitos se retiran de forma selectiva de la sangre mediante un proceso denominado leucoféresis, que utiliza una máquina de aféresis a la que se conecta la circulación del donante durante varias horas. El anticuerpo específico para CD34, el mejor marcador para células troncales hematopoyéticas humanas, se usa entonces para extraer una fracción celular enriquecida para células troncales que expresan CD34 de la población de leucocitos mixtos. Se requieren entre 250 y 500 mil millones de células positivas a CD34 para asegurar el injerto después del trasplante.

Un segundo abordaje consiste en usar la sangre del cordón umbilical, que se obtiene de la placenta después del parto. La sangre del cordón umbilical tiene el beneficio combinado de ser rica en células troncales y también contener menos linfocitos T alorreactivos que están presentes en la médula ósea y los preparados de sangre periférica usados para el trasplante. Aunque el injerto es más lento cuando se trasplantan células de cordón umbilical, ocurre menos GVHD y puede tolerarse una mayor disparidad de HLA que en el trasplante de progenitores hematopoyéticos movilizados de sangre periférica o de células troncales derivadas de la sangre. Debido al volumen limitado de muestras de sangre del cordón, una práctica frecuente es trasplantar a los pacientes con las células troncales combinadas de dos muestras no emparentadas de sangre del cordón. Después del trasplante, el sistema hematopoyético del paciente en reconstitución se convierte en una quimera de células de los dos donadores, aunque con el tiempo las células de un donante superan a las células del segundo. Existe un beneficio de esta competencia, porque los trasplantes que utilizan dos muestras de sangre del cordón funcionan mejor que aquellos con una muestra. Desde

que se utilizó por primera vez en 1988 para tratar a un niño con anemia de Fanconi, se han realizado más de 25,000 trasplantes de sangre de cordón, y en varios países se han establecido bancos de sangre de cordón umbilical.

15-24 Los antígenos de histocompatibilidad menor activan a los linfocitos T alorreactivos en receptores de trasplantes HLA idénticos

Cuando se busca un donador de progenitores hematopoyéticos, la "regla de oro" es un hermano sano con HLA idéntico. Se han realizado miles de estos trasplantes y los datos clínicos se han analizado a detalle. Pero a pesar de la compatibilidad de HLA con el donador, muchos de esos pacientes experimentaron GVHD, en particular hermanos que recibían trasplantes de sus hermanas idénticas en cuanto a HLA. En esta circunstancia, la GVHD es causada por linfocitos T específicos para antígenos peptídicos propios que son presentados por HLA clase I o II en las células del hermano, pero no en las células de la hermana idéntica en cuanto a HLA. En la hermana, esos linfocitos T no se eliminan durante la selección tímica, y se transfieren al hermano en el trasplante. Los antígenos peptídicos implicados se conocen como antígenos H-Y porque provienen de proteínas codificadas en el cromosoma Y, que sólo los varones poseen, y difieren en secuencia de la proteína homóloga codificada en el cromosoma X. Se definen varios antígenos H-Y, incluidos péptidos presentados por isoformas HLA-A, HLA-B, HLA-DQ y HLA-DR (figura 15-38). Los aloantígenos como los antígenos H-Y, en los cuales la diferencia alogénica se debe al péptido unido y no a la molécula MHC, se denominan **antígenos de histocompatibilidad menor**, y los genes que los codifican reciben el nombre de **locus de histocompatibilidad menor**.

Antígenos H-Y de histocompatibilidad menor		
Antígeno peptidico	Restricción de HLA	Gen
IVD$\frac{C^{+}}{S}$LTEMY	A*01	*USP9Y*
FIDSYI$\overset{+}{C}$QV	A*02	*SMCY*
EVLLRPGLHFR	A*33	*TMSB4Y*
SP$\frac{S}{A}$VDKA$\frac{R}{Q}$AEL	B*07	*SMCY*
LP$\frac{H}{R}$NHT$\frac{D}{N}$L	B*08	*UTY*
$\frac{R}{G}$ESEE$\frac{E}{A}$S$\frac{V}{P}$SL	B*4001	*UTY*
TIRYPDP$\frac{V}{L}$I	B*52	*RPS4Y1*
HIE$\frac{N}{S}$FSD$\frac{FD}{VE}$MGE	DQB*05	*DOX3Y*
SKGRYIPPHLR	DRB1*1501	*DOX3Y*
VIKVNDTVQI	DRB3*0301	*RPS4Y1*

Figura 15-38 Los antígenos H-Y de histocompatibilidad menor son diversos y sólo se expresan en varones. Para cada antígeno peptídico de la lista se indican la secuencia de aminoácidos, la molécula HLA clases I o II que lo presenta (restricción HLA), y el gen que codifica la proteína de la cual deriva. Cuando se conocen, se indican las sustituciones de aminoácidos que distinguen el antígeno H-Y (letras superiores) de la secuencia homóloga codificada por el cromosoma X (letras inferiores). Los antígenos H-Y presentados por A*01 y A*02 tienen un disulfuro de cisteína adicional unido a la cisteína indicada por C+ en la secuencia peptídica.

Los antígenos de histocompatibilidad menor se generan no sólo a causa de las diferencias entre los géneros, sino también debido a la amplia variedad de proteínas humanas polimórficas codificadas por genes autosómicas para los cuales las diferencias alotípicas afectan el modo en que los péptidos derivados de la proteína propia se procesan y son presentados por HLA clase I o II (figura 15-39). La mayoría de los antígenos de histocompatibilidad menor son presentados por HLA clase I, lo cual es consistente con el hecho de que tales péptidos son los productos de degradación de proteínas intracelulares (figura 15-40). Para algunos, la diferencia alélica determina si el péptido se unirá o no a la molécula HLA, pero para otros puede alterar la estabilidad del péptido, su modificación postraduccional y el que se produzca o no una proteína.

Antígenos de histocompatibilidad menor autosómicos				
Nombre	Antígeno peptídico	Restricción de HLA	Cromosoma	Gen
HA-3	V(T/M)EPGTAQY	A*01	15	Oncogén LBC
HA-2	YIGEVLVS(V/M)	A*02	7	Miosina IG
HA-8	(R/P)TLDKVLEV	A*02	9	*KIAA020*
HA-1	VL(H/R)DDLLEA	A*02	19	*KIAA0223*
ACC-1	DYLQ(Y/C)VLQI	A*24	15	*BCL2A1*
UGT2B17	AELCNPFLY	A*29	13	*UGT2B17*
LRH-1	TPNQRQNVC	B*07	17	*P2X5*
ACC-2	KEFED(D/G)IINW	B*44	15	*BCL2A1*
HB-1	EEKRGSL(H/Y)VW	B*44	5	Desconocido

Figura 15-39 Antígenos de histocompatibilidad menor codificados por genes autosómicos. Para cada antígeno de la lista se indican la secuencia de aminoácidos, la molécula HLA clases Io II que lo presenta (restricción de HLA), la localización cromosómica del gen que lo codifica, y el nombre del gen. Cuando se conocen, se indican las sustituciones de aminoácidos que distinguen al antígeno H-Y (letras superiores) de la secuencia homóloga codificada por el cromosoma X (letras inferiores).

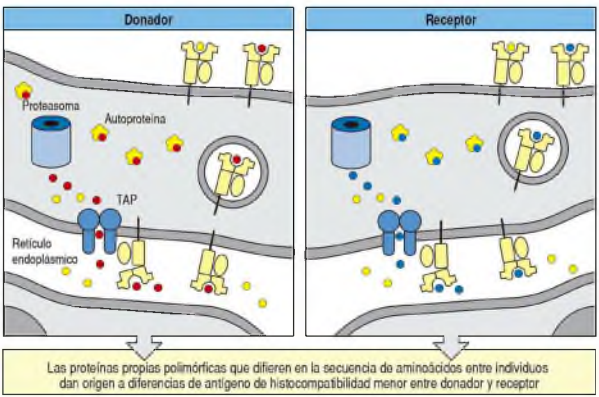


Figura 15-40 Los antígenos de histocompatibilidad menor son péptidos derivados de proteínas polimórficas distintas de las moléculas MHC clases Iy II. Las proteínas propias son digeridas de manera sistemática por proteasomas dentro del citosol celular, y los péptidos derivados de ellas se envían al retículo endoplásmico, donde pueden unirse a moléculas MHC clase I y llevarse a la superficie celular. Si una proteína polimórfica difiere entre el donador del injerto (en rojo en el recuadro de la izquierda) y el receptor (en azul en el recuadro de la derecha), puede dar origen a un péptido antigénico (en rojo en la célula del donador) susceptible de ser reconocido por los linfocitos T del receptor como no propio y capaz de inducir una respuesta inmunitaria. Tales antígenos son los antígenos de histocompatibilidad menor.

15-25 GVHD ayuda al injerto e impide la recurrencia del cáncer

Una manera de reducir la gravedad de la GVHD consiste en usar un anticuerpo o lectina específica para extraer linfocitos T maduros del preparado de células hematopoyéticas antes de trasplantarlos al paciente. Si bien reduce en gran medida la GVHD, este procedimiento conlleva una mayor incidencia de falla del injerto y, en pacientes con cáncer, una mayor tasa de recurrencia de la enfermedad. Por tanto, las alorreacciones de linfocitos T realizan dos contribuciones al éxito del trasplante. Las alorreacciones de linfocitos T ayudan al injerto al anular la actividad residual del sistema inmunitario del receptor, y también eliminan células cancerosas que escaparon al régimen intensivo de acondicionamiento. Otras dos observaciones apoyan este concepto de reacciones de injerto útiles contra el huésped. Primero, el fracaso del injerto y la recurrencia de la enfermedad son más probables en trasplantes en que no hay alorreactividad –trasplantes con un donador autólogo o gemelo idéntico. Segundo, la GVHD debido a antígenos de histocompatibilidad menor mejora el resultado clínico a largo plazo para trasplantes entre hermanos HLA idénticos.

Cuando los linfocitos T alorreactivos presentes en el injerto ayudan a eliminar las células de leucemia residuales en el paciente, el proceso se denomina **efecto de injerto contra leucemia (GVL)** o **efecto de injerto contra tumor (GVT)**. Una tendencia actual en el trasplante de células hematopoyéticas es el uso de nuevos protocolos que promueven la reacción de GVL y hacen menos hincapié en el uso de quimioterapia y radiación para eliminar el tumor. Esto permite utilizar esquemas de acondicionamiento menos agresivos, que no anulan por completo el sistema hematopoyético del paciente; después del tratamiento el receptor está menos inmunosuprimido y se recupera con mayor rapidez. Los pacientes tratados con los protocolos antiguos a menudo deben permanecer en aislamiento durante varias semanas en cuidados intensivos, mientras que quienes reciben estos llamados “minitrasplantes” no requieren aislamiento. Pasan menos tiempo en el hospital, y algunos incluso pueden tratarse de manera ambulatoria. El minitrasplante tiene el potencial de poder aplicarse a muchos pacientes con cáncer que por edad o tratamiento previo podrían no sobrevivir a una terapia que implique ablación de su médula ósea.

Un método para producir un efecto de GVL consiste en administrar a los pacientes transfusiones de linfocitos T del donador luego de que han recibido el injerto de células hematopoyéticas. Tales transfusiones se realizan en un momento en que la inflamación causada por el régimen de acondicionamiento ha cedido y es menor la probabilidad de GVHD grave.

15-26 Los efectos de injerto contra leucemia también son mediados por células NK

Aunque la tendencia en los trasplantes con compatibilidad de HLA es aplicar protocolos más suaves con esquemas de acondicionamiento no destructivos, una estrategia opuesta ha sido útil en el 30% de los pacientes con leucemia para los que no se encuentra un donador con compatibilidad de HLA. La mayoría de estos pacientes cuentan con un donador de su familia que comparte un haplotipo HLA con el paciente, pero difiere en el segundo. Algunos donadores potenciales son madres, padres y 50% de los hermanos. Este tipo de trasplante se denomina **trasplante haploidéntico** (figura 15-41). La incompatibilidad en un haplotipo HLA completo tiene el potencial de generar intensas alorreacciones letales. A fin de prevenir la GVHD, el injerto se limpia minuciosamente de linfocitos T y se infunden al receptor anticuerpos antilinfocitos T. El rechazo de injerto se evita mediante una combinación de un esquema de acondicionamiento intensivo y una dosis mayor de lo normal de células hematopoyéticas.

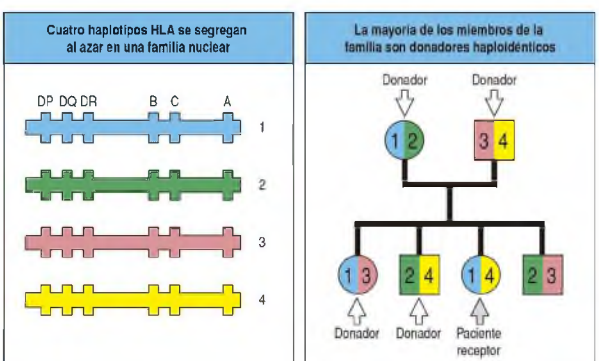


Figura 15-41 Casi todos los pacientes que necesitan un trasplante de células hematopoyéticas tienen un familiar haploidéntico en HLA que está dispuesto a ser el donador. En familias nucleares existen cuatro haplotipos HLA distintos (recuadro de la izquierda). Para cualquier hijo de la familia, cada progenitor puede donar un trasplante haploidéntico en cuanto a HLA, al igual que, en promedio, 50% de los hermanos (recuadro de la derecha). En contraste, en promedio ninguno de

los progenitores y sólo 25% de los hermanos puede donar un trasplante idéntico en cuanto a HLA. Para determinar la idoneidad de hermanos como donadores para alguien que requiera un trasplante de células hematopoyéticas, no es raro que se detecte la presencia de haplotipos HLA no aportados por ninguno de los supuestos progenitores. Tales descubrimientos se tratan con la mayor discreción.

Los pacientes que reciben un trasplante haploidéntico experimentan poca GVHD o nada de ella y no requieren mayor tratamiento inmunosupresor luego del trasplante. En términos generales, la reconstitución de las células NK ocurre con mayor rapidez que la de los linfocitos T (figura 15-42) y a medida que los sistemas inmunitarios de los pacientes se reconstituyen, las células NK alorreactivas pueden surgir. Éstas aportan un efecto de GVL que reduce la tasa de recurrencia de la leucemia. El que ocurran o no alorreacciones mediadas por células NK y su especificidad dependen de las interacciones de receptores KIR inhibidores con ligandos de HLA-B y HLA-C, y pueden predecirse con base en los tipos HLA de donador y receptor (véanse las secciones 12-4 y 12-5) (figura 15-43). Como regla general, las alorreacciones de células NK ocurren cuando los alotipos HLA clase I del receptor aportan ligandos para menos tipos de KIR inhibidores que los alotipos HLA clase I del donador. Los pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) se benefician de tales alorreacciones de células NK, pero no así los pacientes con leucemia linfocítica aguda (ALL). La respuesta de células NK alorreactivas se desvanece, y es indetectable cuatro meses después del trasplante. Cuando el sistema inmunitario se reconstituye por completo, la población de células NK se hace tolerante tanto a las células del receptor como a las del donador.

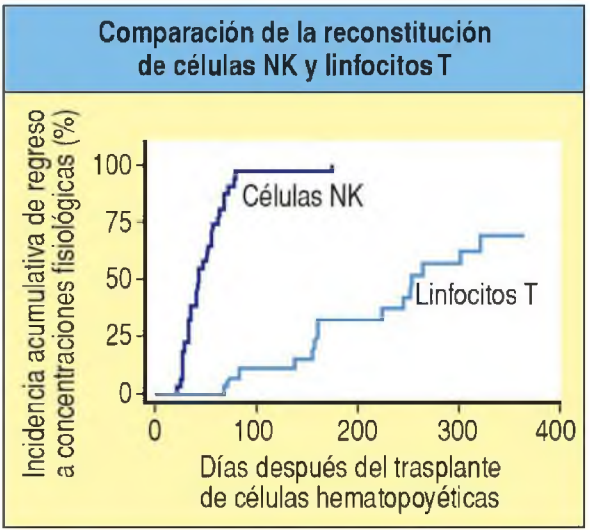


Figura 15-42 Después de la irradiación de la médula ósea, las poblaciones de células NK y linfocitos T se reconstituyen a diferentes velocidades. Datos de B.M. Triplett,E.M. Horwitz, R. Iyengar et al., *Leukemia*23:1278–1287, 2009.

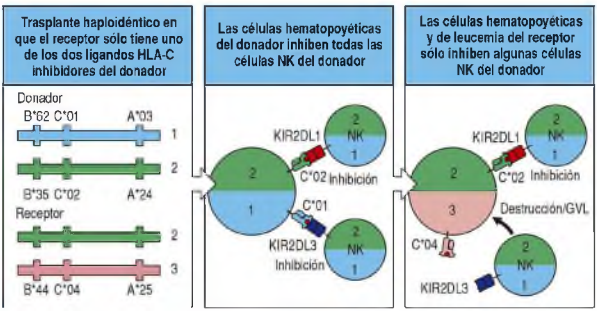


Figura 15-43 Las células NK alorreactivas pueden aportar un efecto de injerto contra leucemia en pacientes que reciben un trasplante de células hematopoyéticas haploidénticas. Los genotipos HLA clase I del donador y del receptor, un paciente con leucemia mieloide aguda, se muestran en el recuadro de la izquierda. La diferencia clave está en HLA-C. El donador tiene C*01 (con asparagina en la posición 80) y C*02 (con lisina en la posición 80): el receptor tiene C*2 y C*4, ambos con Lys80. Las células NK del genotipo del donador que emergen poco después del trasplante pueden dividirse en dos grupos dependiendo de si son inhibidas por la interacción de C*02 con KIR2DL1 o por la interacción de C*01 con KIR2DL3 (recuadro central). Las células hematopoyéticas del receptor, incluidas células de leucemia residuales, sólo pueden inhibir el primer grupo de células NK y no el segundo grupo, el cual destruye las células de leucemia residuales (recuadro de la derecha).

15-27 El trasplante de células hematopoyéticas puede inducir tolerancia de un trasplante de órgano sólido

Para alrededor del 8% de las parejas de gemelos no idénticos, las circulaciones sanguíneas se unen durante la gestación. Después del nacimiento, el sistema hematopoyético de cada gemelo es una quimera que contiene células de ambos genotipos. Sus sistemas inmunitarios se vuelven tolerantes a las células del otro gemelo, como se aprecia por la aceptación de un injerto cutáneo con disparidad HLA del otro gemelo y la falta de cualquier estimulación en cultivos linfocíticos mixtos (figura 15-44).

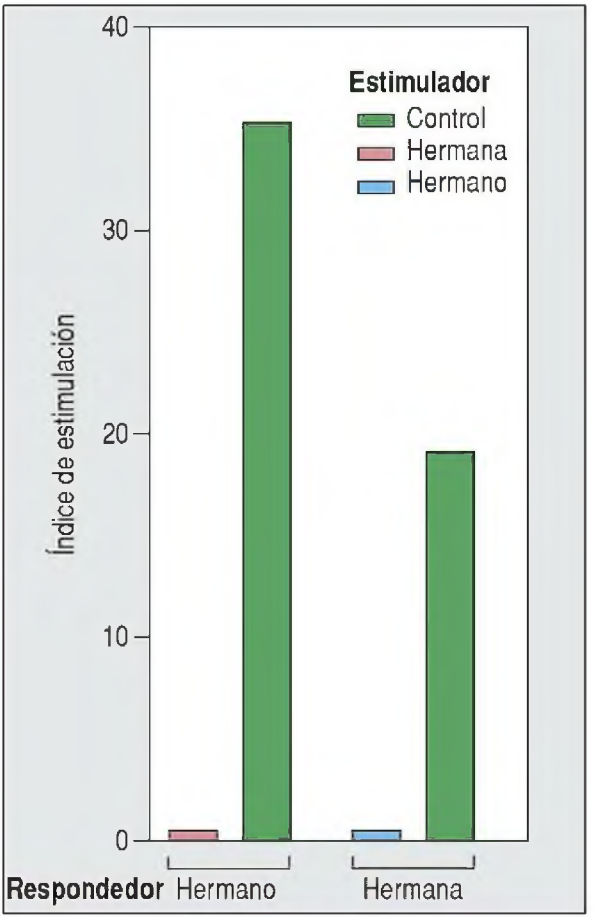

40
30
20
10
0
Índice de estimulación
Estimulador
Control
Hermana
Hermano
Respondedor Hermano
Hermana

Figura 15-44 Los gemelos dicigotos que tuvieron una circulación sanguínea en común durante la gestación son mutuamente tolerantes a los tejidos del otro. El índice de estimulación proviene de los resultados de reacciones mixtas de linfocitos (MLR), en las cuales los linfocitos de cada gemelo son estimulados por los linfocitos del otro gemelo y un testigo no emparentado. Cuando se emplean los linfocitos de la hermana como estimuladores en la MLR contra los del hermano, y viceversa, se observa una respuesta mínima en comparación con la intensa respuesta que ambos producen contra linfocitos de un testigo no emparentado. Datos cortesía de Frans Claas.

Surge una situación análoga a la de los gemelos para algunos pacientes que se han sometido a un trasplante de células hematopoyéticas alogénico y tiempo después han recibido un trasplante de riñón proveniente del mismo familiar que proporcionó el trasplante de células hematopoyéticas. Como resultado del trasplante de células hematopoyéticas, el paciente es tolerante al injerto renal y no requiere de mantenimiento crónico con fármacos inmunosupresores, a diferencia de otros receptores de injertos orgánicos. Este precedente sugiere que el combinar un trasplante de órgano sólido con alguna forma leve de trasplante de células hematopoyéticas del mismo donador podría inducir una tolerancia más estable y robusta del órgano sólido y eliminar la necesidad de inmunosupresión a largo plazo. Se han obtenido resultados promisorios en un estudio exploratorio de trasplante de células hematopoyéticas y riñón combinado que incluye a familiares que difieren en un haplotipo HLA. Antes del trasplante renal, los pacientes recibieron un esquema de acondicionamiento sin mieloablación, que consiste de ciclofosfamida, ciclosporina y anticuerpo anti-CD2, así como radiación tímica. Después del trasplante renal, los pacientes se infundieron con progenitores hematopoyéticos del donador. Este protocolo produjo un quimerismo hematopoyético transitorio en los pacientes, tolerancia inducida a largo plazo de los injertos renales por hasta 10 años y permitió la descontinuación del tratamiento inmunosupresor después de 9 a 14 meses.

Resumen

El trasplante de células hematopoyéticas se emplea para corregir inmunodeficiencias genéticas y tratar leucemias, linfomas y otros tumores de células hematopoyéticas. Las fuentes de células troncales hematopoyéticas pueden ser de médula ósea o donadas de sangre periférica por donadores sanos o bien de sangre del cordón umbilical después del nacimiento de un bebé. Antes del trasplante, el paciente se somete a un esquema de acondicionamiento que destruye la médula ósea existente, y células tumorales en el caso de pacientes con cáncer. El paciente también recibe fármacos inmunosupresores y anticuerpos para prevenir el rechazo del injerto y permitir que las células troncales hematopoyéticas se implanten en la médula ósea, donde se dividen y diferencian. La inmunosupresión también reduce la enfermedad de injerto contra huésped causada por los linfocitos T maduros presentes en el injerto que reaccionan a cualquier diferencia en los antígenos de histocompatibilidad mayor y menor de paciente y donador. Los antígenos menores son péptidos derivados de partes polimórficas de proteínas humanas que son presentadas a los linfocitos T por moléculas MHC clase I o II. El éxito del trasplante de progenitores hematopoyéticos se correlaciona con el grado de correspondencia HLA: el donador de elección es un hermano HLA idéntico. Para pacientes que no tienen un donador hermano HLA compatible, pueden hacerse búsquedas en registros grandes que enlistan millones de donadores con tipificación de HLA para encontrar a un donador emparentado HLA compatible. Si esto no tiene éxito, un posible tratamiento es un trasplante hematopoyético autólogo. De forma alternativa, puede realizarse un trasplante haploidéntico de un familiar que comparte un haplotipo HLA. Cierto grado de enfermedad de injerto contra huésped es útil para que el injerto tenga éxito y se evite la recurrencia de la enfermedad maligna.

Resumen del capítulo 15

Muchas enfermedades del ser humano implican la disfunción de un órgano o tejido que causa discapacidad y a menudo puede conducir a la muerte. En el trasplante, los tejidos enfermos se sustituyen por otros sanos, y esto puede mejorar la salud y prolongar la vida. Aunque los efectos de las transfusiones sanguíneas son de corta duración, han demostrado la utilidad clínica del trasplante mucho antes de que éste fuera posible para otros tejidos y órganos. De modo similar, la observación de reacciones transfusionales potencialmente letales y el análisis serológico de antígenos eritrocíticos polimórficos revelaron la importancia de la inmunogenética. Para el trasplante de otros tejidos la prueba de principio provino de trasplantes exitosos entre gemelos genéticamente idénticos, pero para que tales procedimientos tuvieran alguna aplicación general era necesario abordar los antígenos leucocíticos altamente polimórficos de histocompatibilidad – HLA clase I y clase II– que al presentar péptidos a linfocitos T inician inmunorrespuestas alorreactivas adaptativas que rechazan y destruyen un trasplante de órgano sólido o que pueden matar al receptor al causar enfermedad grave de injerto contra el huésped en el caso del trasplante de células hematopoyéticas.

Las alorreacciones que ocurren después del trasplante de tejido son ejemplos de las reacciones de hipersensibilidad tipo II, III y IV. Un principio general en la práctica del trasplante es evitar los anticuerpos preformados que se unirían al tejido trasplantado. Los anticuerpos son armas potentes y pueden neutralizar un tejido trasplantado con el mismo efecto con el que neutralizan un patógeno. La prevención se logra de forma empírica mediante pruebas de compatibilidad cruzada. El potencial para estimular una respuesta alorreactiva en el trasplante se reduce al encontrar a un donador cuyo tipo HLA sea compatible con el del receptor. Para pacientes con tipos HLA comunes, esto se logra con facilidad, pero en pacientes con uno de los muchos tipos raros de HLA, a menudo se requiere un compromiso. Para prevenir la respuesta alorreactiva al trasplante, a los pacientes se les administra una variedad de anticuerpos y fármacos inmunosupresores, tanto antes como después del trasplante, lo que previene la activación y proliferación de linfocitos T. Los pacientes se vigilan estrechamente y se trata cualquier evidencia de enfermedad de injerto frente a huésped con inmunosupresión adicional. Las dosis del fármaco se reducen de forma gradual hasta concentraciones de

mantenimiento.

La impresionante mejora en el éxito de los trasplantes en los últimos 30 años se ha debido principalmente a fármacos y anticuerpos más eficaces que suprimen de manera inespecífica los linfocitos T. Durante todo este periodo el objetivo de los inmunólogos especializados en trasplantes ha sido suprimir de manera selectiva la inmunorrespuesta al trasplante alogénico y liberar al receptor del uso de por vida de fármacos inmunosupresores. Diversas líneas de evidencia sugieren que esto podría lograrse estableciendo un sistema hematopoyético quimérico en el receptor, poblado por células troncales hematopoyéticas del donador y del receptor.

Preguntas

15–1 _____ son receptores universales que pueden recibir sangre de cualquier donador, pero sólo pueden donar a individuos con su mismo tipo de sangre.

a. AB RhD +
b. AB RhD –
c. O RhD +
d. O RhD –
e. A RhD +

15–2 En el contexto del tipo de sangre y las transfusiones sanguíneas, empareje el término en la Columna A con su descripción en la Columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Antígeno de grupo sanguíneo O	1. Los individuos expresan N-acetil galactosamina
b. Antígeno HLA clase I	2. Relacionado con la enfermedad hemolítica del recién nacido
c. Antígeno Rhesus D	3. Tiene(n) similitud estructural con los carbohidratos de superficie celular de las bacterias comensales comunes
d. Antígeno de grupo sanguíneo A	4. Los individuos tienen anticuerpos anti-A y anti-B
e. Antígenos de grupo sanguíneo A y B	5. Estimula(n) la producción de anticuerpos durante el embarazo, pero no se encuentran en los eritrocitos

15–3 Los pacientes que se han sometido a múltiples transfusiones sanguíneas _____. (Elija todos los que apliquen).

a. Han desarrollado tolerancia inmunológica a un amplio rango de antígenos sanguíneos
b. Se consideran donadores universales debido a que no tienen aloanticuerpos en su suero
c. Tienen una mayor probabilidad de tener anticuerpos contra los antígenos de los grupos sanguíneos no-ABO, no Rhesus
d. Conllevan problemas cuando se encuentran donadores adecuados debido a que reaccionan a múltiples tipos de sangre

e. Nunca deben donar sangre debido al mayor riesgo de rechazo hiperagudo
f. Tendrán un mayor valor porcentual de anticuerpo reactivo a panel (PRA) que los pacientes que no se han sometido a transfusiones sanguíneas

15–4 Identifique el par que no corresponde. (Elija todos los que apliquen.)
a. Prueba de compatibilidad cruzada: transfusión sanguínea
b. Multípara: suero anti-HLA
c. Reacción de hipersensibilidad tipo II: trasplante de órgano
d. Moléculas MHC: aloantígenos
e. Rechazo de órgano mediado por anticuerpos: depósito de complejos inmunitarios
f. Rechazo del trasplante: la médula ósea ataca los tejidos del receptor
g. Isoinjerto: trasplante singénico
h. Xenoinjerto: el donante y el receptor son de especies diferentes

15–5 Identifique el par que no corresponde. (Elija todos los que apliquen.)
a. Vía directa de alorreconocimiento: células presentadoras de antígeno del donador
b. Prednisona: profármaco
c. Autoinjerto: trasplante de piel de los propios tejidos
d. Rechazo hiperagudo: anticuerpos preexistentes
e. Reacción linfocítica mixta: células del donador irradiadas
f. Xenoinjerto: trasplante entre dos individuos genéticamente diferentes de la misma especie
g. Antígenos HLA compatibles: tipificación y serología de DNA
h. Desviación inmunitaria relacionada con la cámara anterior (ACAID): mayor propensión a rechazar injertos corneales con falta de correspondencia HLA

15–6 Antes de que se retirara del comercio en 2008, OKT3 se usó como un fármaco inmunosupresor para pacientes de trasplante. ¿Cuál de los siguientes describe mejor la complicación principal encontrada con este fármaco?
a. Aumento descontrolado de las subseries de genes que exacerban el estado inflamatorio en pacientes de trasplante

b. Linfopenia profunda y duradera que hace al paciente susceptible a infecciones oportunistas durante la convalecencia y la recuperación
c. Efectos adversos que incluyen retención de líquidos, pérdida de hueso y aumento de peso
d. Inducción de una reacción de hipersensibilidad de tipo III causada por complejos inmunitarios de anticuerpos IgG humanos con anticuerpos monoclonales murinos
e. Daño colateral a los tejidos que participan en la división celular, lo que incluye médula ósea, epitelio intestinal y folículos pilosos

15–7 Todos los siguientes se relacionan con una reacción de hipersensibilidad tipo III excepto _____.
a. Depósito de complejos inmunitarios en los vasos sanguíneos
b. Generación de epítopos extraños en la superficie celular del tejido infectado mediante modificación inducida por fármacos
c. Fijación del complemento
d. Artritis, vasculitis y glomerulonefritis
e. Inflamación
f. Anticuerpos monoclonales murinos

15–8 Identifique cuál de las siguientes no es una característica de belatacept.
a. Contiene parte de CTLA4 que se une con gran afinidad a B7
b. Evita el suministro de una segunda señal a los linfocitos T vírgenes alorreactivos
c. Contiene los dominios de unión y Fc de IgG1
d. Interfiere con el reconocimiento de linfocitos T alorreactivos de moléculas MHC extrañas sobre tejidos trasplantados
e. Facilita la fijación del complemento en la superficie de las células dendríticas
f. Es un fármaco soluble

15–9
A. ¿Qué es el tratamiento mieloablativo?
B. Explique dos motivos para emprender el tratamiento mieloablativo en receptores de células troncales hematopoyéticas

15-10 Todos los siguientes enunciados son verdaderos en cuanto a GVHD excepto _____.

a. Los principales tejidos involucrados en GVHD incluyen la piel, los intestinos y el hígado
b. La gravedad de la GCHD se correlaciona con el grado de falta de correspondencia HLA
c. GVHD consiste de alorreacciones de linfocitos T CD4 y CD8 derivadas del donador hacia los tejidos del receptor
d. Los antígenos de histocompatibilidad mayor, pero no los antígenos de histocompatibilidad menor, estimulan a la GVHD
e. GVHD es una reacción de hipersensibilidad tipo IV sistémica
f. GVHD no se experimenta en pacientes que reciben un trasplante autólogo de células hematopoyéticas

15–11 ¿Cuál es el resultado esperado si un paciente recibe un trasplante alogénico de células hematopoyéticas de un familiar y después recibe un trasplante renal varios meses después del mismo donador?

a. Rechazo renal agudo debido a que el sistema hematopoyético del paciente se ha reconstituido por completo con linfocitos T alorreactivos y células NK derivados del paciente
b. Enfermedad de injerto contra huésped mediada por linfocitos T alorreactivos en el riñón trasplantado
c. Respuesta inmunitaria secundaria por parte de los linfocitos T de memoria derivados del paciente que se activaron inicialmente por el trasplante de células hematopoyéticas
d. El paciente es tolerante a los aloantígenos en el injerto renal y no requiere fármacos inmunosupresores a largo plazo

15–12 Además de la aspiración de la médula ósea, mencione otras dos fuentes de células troncales para el trasplante autólogo y alogénico de células hematopoyéticas.

15–13 Las barreras para el uso de órganos de cerdo en trasplantes humanos son _____. (Elija todas las que apliquen).

a. La transferencia de retrovirus porcinos endógenos a los humanos
b. Que los órganos porcinos secretan concentraciones elevadas de citocinas que inducen inflamación en humanos

c. Que los humanos contienen aloanticuerpos preexistentes que se unen a los antígenos de carbohidratos porcinos en el endotelio porcino
d. Las moléculas MHC porcinas estimulan respuestas xenorreactivas potentes de linfocitos T
e. Las proteínas regulatorias del complemento porcino no inhiben el complemento humano

15-14 Identifique los diferentes (i) efectos fisiológicos y (ii) efectos secundarios mediados por corticosteroides cuando se administran a pacientes de trasplante.

15-15 Vanad Patel llegó inconsciente en ambulancia a la sala de urgencias después de un accidente en motocicleta. Presenta lesiones graves que incluyen una fractura compuesta de la tibia y requirió cirugía inmediata y una transfusión sanguínea. La tipificación sistemática del grupo sanguíneo lo clasificó como O+ debido a que sus eritrocitos no mostraron una reacción con anticuerpos anti-A y anti-B. Pero la compatibilidad cruzada con las diferentes bolsas de sangre O en el banco de sangre mostró reactividad cruzada o incompatibilidad con todos ellos. El personal del banco de sangre informó que el paciente tenía de un grupo sanguíneo raro conocido como el grupo sanguíneo Bombay. Su hermano gemelo Nadeesh, que se presentó a la sala de urgencias unas horas después de que se notificó a la familia, donó la sangre que su hermano necesitaba. Se recomendó que él y su hermano usaran brazaletes en caso de que requirieran transfusiones sanguíneas de urgencia en una situación en que la compatibilidad cruzada detallada no fuera posible. ¿Cuál de los siguientes es consistente con el fenotipo Bombay?
a. El fenotipo Bombay resulta de la incapacidad sintetizar el antígeno O y por lo tanto estos individuos no son tolerantes al antígeno O
b. El fenotipo Bombay es causado por una mutación en el antígeno RhD y por lo tanto estos individuos no son tolerantes del antígeno RhD
c. El suero de los individuos con tipo sanguíneo Bombay sólo puede administrarse a individuos que son Rhesus negativo
d. El suero de un individuo tipo O causaría aglutinación de los eritrocitos de un individuo con el tipo sanguíneo Bombay
e. La enzima que añade ya sea N-acetil galactosamina (tipo A) o galactosa (tipo B) al núcleo glucolípido encontrado en los antígenos O es defectuoso en individuos con el fenotipo Bombay

15–16 Carlos Pérez recibió un trasplante de médula ósea aparentemente exitoso de su hermana con HLA idéntica. Veinticinco días más tarde desarrolló diarrea acuosa, un exantema en parches en el cuello y la cara que se extendió al tronco, así como ictericia. Mostró mejoría después del tratamiento con ciclosporina y metotrexato. ¿Cuál es la explicación más probable para sus síntomas?

a. Rechazo agudo del injerto
b. Enfermedad de injerto contra huésped
c. Infección por citomegalovirus
d. Reacción de hipersensibilidad tipo II
e. Enfermedad de injerto contra huésped

Garrapata anidando en la piel humana

Capítulo 16

Daño de tejidos sanos por la respuesta inmunitaria adaptativa

Se ha revisado ya el modo en que la hipersensibilidad a antígenos ambientales innocuos causa enfermedad aguda o crónica, dependiendo del tipo de antígeno y la frecuencia de exposición a éste (capítulo 14). En el presente capítulo se considera otro grupo de enfermedades inmunitarias crónicas, las que resultan cuando la inmunidad adaptativa se dirige erróneamente contra células y tejidos sanos del cuerpo. Tales afecciones se conocen como **enfermedades autoinmunitarias**, y se han descrito en la clínica más de 100 tipos diferentes. Al igual que las alergias mediadas por IgE, las enfermedades autoinmunitarias son más frecuentes en los países industrializados. Sus frecuencias, que hoy son del 5 al 10%, han aumentando al igual que las alergias y también se atribuyen a los cambios recientes y en curso, en los hábitos y vidas de los humanos, como se postula en la hipótesis de higiene (véase la figura 14-8, p. 407). Las enfermedades autoinmunitarias varían ampliamente en los tejidos que atacan y en los síntomas que causan. Algunas se enfocan en algún órgano o tipo celular en particular, otras actúan de forma sistémica. Para la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, la incidencia difiere entre varones y mujeres, siendo las mujeres las más afectadas.

Las enfermedades autoinmunitarias son resultado de los anticuerpos y los linfocitos T efectores que atacan a las células y los tejidos sanos como si estuvieran infectados con un patógeno, y producen reacciones similares a las de hipersensibilidad tipo II, III y IV. Una vez que las **respuestas autoinmunitarias** han iniciado, suelen continuar durante toda la vida del paciente y tienden a ampliar su alcance entre más empeora la enfermedad. Con la muerte celular y la alteración del tejido, la función fisiológica se ve comprometida y en algunas situaciones es la causa de muerte directa. Antes de que se introdujeran las inyecciones de insulina como tratamiento para la diabetes tipo 1, los adolescentes y adultos jóvenes fallecían de forma sistemática a causa de esta enfermedad autoinmunitaria prevalente. Debido a que los anticuerpos que causan enfermedad y las células efectoras reconocen a los autoantígenos, una respuesta inmunitaria representa un fracaso colectivo de los mecanismos que mantienen la **tolerancia**. Aunque se sabe mucho de los efectos de la enfermedad

autoinmunitaria, poco se conoce de los fenómenos singulares que rompen la autotolerancia e inician la respuesta autoinmunitaria. Esta ignorancia persiste debido a que los síntomas de la enfermedad autoinmunitaria suelen ser percibidos por los pacientes y diagnosticados por los médicos sólo años después de que inicia la respuesta autoinmunitaria, tiempo durante el cual se ha expandido y evolucionado en una guerra civil caótica que contradice su propio origen. El inicio de los síntomas de diabetes tipo 1, por ejemplo, sólo ocurre cuando las células secretoras de insulina del páncreas han sido casi exterminadas por completo. Aunque aún debe obtenerse una descripción satisfactoria de los eventos celulares y moleculares que conducen a las enfermedades autoinmunitarias, existe un consenso general de que esta descripción incluirá factores genéticos, del desarrollo y ambientales.

16-1 Cada enfermedad autoinmunitaria semeja una reacción de hipersensibilidad tipo II, III o IV

Como las reacciones de hipersensibilidad descritas en los capítulos 14 y 15, las enfermedades autoinmunitarias pueden clasificarse conforme al tipo de mecanismo efector que causa el trastorno (figura 16-1). Tres tipos de enfermedades autoinmunitarias corresponden a las hipersensibilidades tipos II, III y IV (véase la sección 14-1); no existen enfermedades autoinmunitarias causadas por IgE, la fuente de las reacciones de hipersensibilidad tipo I. Las enfermedades autoinmunitarias correspondientes a la hipersensibilidad tipo II se deben a anticuerpos dirigidos contra componentes de las superficies celulares de la matriz extracelular; las correspondientes a la hipersensibilidad tipo III son mediadas por inmunocomplejos solubles depositados en los tejidos; las correspondientes a la hipersensibilidad tipo IV se deben a linfocitos T efectores.

Enfermedad autoinmunitaria	Autoantígeno	Consecuencia
Anticuerpo contra antígenos de superficie celular o de la matriz (tipo II)		
Anemia hemolítica autoinmune	Antígenos de grupo sanguíneo Rh, antígeno I	Destrucción de eritrocitos por complemento y fagocitos, anemia
Púrpura trombocitopénica autoinmune	Integrina plaquetaria gpIIb:IIIa	Hemorragia anormal
Síndrome de Goodpasture	Dominio no colagenoso del colágeno de la membrana basal tipo IV	Glomerulonefritis, hemorragia pulmonar
Pénfigo vulgar	Cadherina epidérmica	Ampollas cutáneas
Fiebre reumática aguda	Antígenos de la pared celular estreptocócica. Los anticuerpos experimentan reacción cruzada con músculo cardiaco	Artritis, miocarditis, cicatrización tardía de válvulas cardiacas
Enfermedad de Graves	Receptor de hormona estimulante de la tiroides	Hipertiroidismo
Miastenia grave	Receptor de acetilcolina	Debilidad progresiva
Diabetes tipo 2 (diabetes insulinorresistente)	Receptor de insulina (antagonista)	Hiperglucemia, cetoacidosis
Hipoglucemia	Receptor de insulina (agonista)	Hipoglucemia
Enfermedad por inmunocomplejos (tipo III)		
Endocarditis bacteriana subaguda	Antígeno bacteriano	Glomerulonefritis

Crioglobulinemia esencial mixta	Complejos factor reumatoide:IgG (con o sin antígenos de hepatitis C)	Vasculitis sistémica
Lupus eritematoso sistémico	DNA, histonas, ribosomas, snRNP, scRNP	Glomerulonefritis, vasculitis, artritis
Enfermedad mediada por linfocitos T (tipo IV)		
Diabetes tipo 1 (diabetes mellitus insulinodependiente)	Antígeno de células β pancreáticas	Destrucción de células β
Artritis reumatoide	Antígeno desconocido de articulaciones sinoviales	Inflamación y destrucción de articulaciones
Esclerosis múltiple	Proteína básica mielínica, proteína proteolipídica	Degeneración encefálica. Parálisis

Figura 16-1 Selección de enfermedades autoinmunitarias, los síntomas que producen y los autoantígenos relacionados con la inmunorrespuesta. Las enfermedades autoinmunitarias se clasifican en los tipos II, III y IV porque sus efectos nocivos para los tejidos son similares a los de las reacciones de hipersensibilidad tipos II, III y IV (véase el capítulo 14). snRNP, ribonucleoproteína nuclear pequeña; scRNP, ribonucleoproteína citoplásmica pequeña.

La autoinmunidad correspondiente a la reacción de hipersensibilidad tipo II con frecuencia se dirige contra glóbulos sanguíneos. En la **anemia hemolítica autoinmune**, los anticuerpos IgG e IgM se unen a componentes de la superficie del eritrocito, donde activan el complemento por la vía clásica. Esto conduce al ensamblaje de complejo ataque a membrana y hemólisis, la lisis de eritrocitos. De manera alternativa, los eritrocitos cubiertos de anticuerpo y C3b son eliminados de la circulación, sobre todo por receptores de Fc y de complemento en la superficie de fagocitos en el bazo (figura 16-2). Estos mecanismos inducen una deficiencia en el recuento de eritrocitos. Este trastorno se denomina **anemia**, un término derivado del griego que significa “sin sangre”.

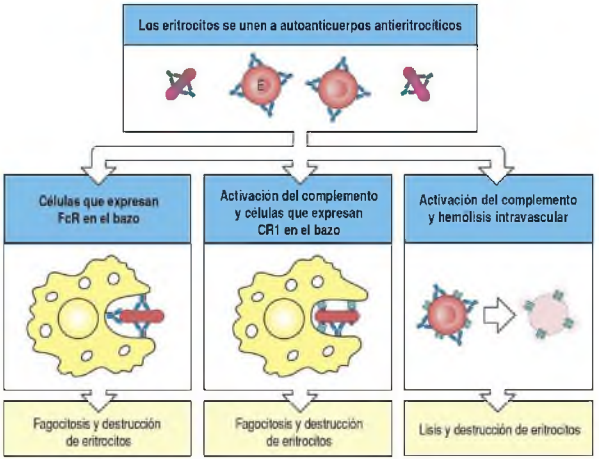


Figura 16-2 Tres mecanismos que destruyen eritrocitos en la anemia hemolítica autoinmunitaria. Los eritrocitos opsonizados con IgG pueden unirse y ser absorbidos por los fagocitos en el bazo que portan un receptor Fcγ (recuadro inferior izquierdo), un receptor de complemento (recuadro inferior enmedio) o ambos tipos de receptor (no se muestra). La fijación de complemento en la superficie del eritrocito también puede conducir a lisis mediada por complemento del eritrocito opsonizado.

Los leucocitos también pueden ser un blanco de autoanticuerpos y activación del complemento. Dado que las células nucleadas son menos susceptibles que los eritrocitos a la lisis mediada por complemento, el principal efecto de la fijación en las superficies del leucocito es la opsonización. A medida que el leucocito opsonizado circula por el bazo, se elimina y degrada por parte de los macrófagos residentes. Por ejemplo, los pacientes que desarrollan anticuerpos contra antígenos de superficie de los neutrófilos presentan menores cifras de neutrófilos circulantes, un estado llamado **neutropenia**. Debido a que los leucocitos opsonizados con anticuerpo y complemento siguen siendo capaces de funcionar, por lo que un tratamiento usado para pacientes con autoinmunidad crónica contra glóbulos sanguíneos es la esplenectomía. Después de la extirpación del

bazo, los leucocitos opsonizados sobreviven más en la circulación.

Las respuestas de anticuerpos a componentes de la matriz extracelular son poco comunes pero pueden ser muy destructivas cuando ocurren. En el **síndrome de Goodpasture**, el autoanticuerpo es específico para la cadena α3 del colágeno tipo IV, que es el que se encuentra en las membranas basales de todo el cuerpo. La IgG se deposita a lo largo de las membranas basales de los glomérulos y los túbulos renales, e induce una respuesta inflamatoria en el tejido renal (figura 16-3). Estas membranas basales son parte esencial del mecanismo de filtración sanguínea del riñón y, a medida que se acumulan IgG y células inflamatorias, el funcionamiento renal se deteriora de manera progresiva, lo que provoca insuficiencia renal y la muerte si no se trata. El tratamiento implica el intercambio de plasma (plasmaféresis) para eliminar los anticuerpos existentes, y fármacos inmunosupresores para evitar la formación de otros nuevos. Aunque se depositan autoanticuerpos en las membranas basales de otros órganos, el filtrado a presión de la sangre por los glomérulos renales es la función vital más sensible a sus efectos. De hecho, el daño renal por el sistema inmunitario es responsable de la cuarta parte de todos los casos de insuficiencia renal en fase terminal.

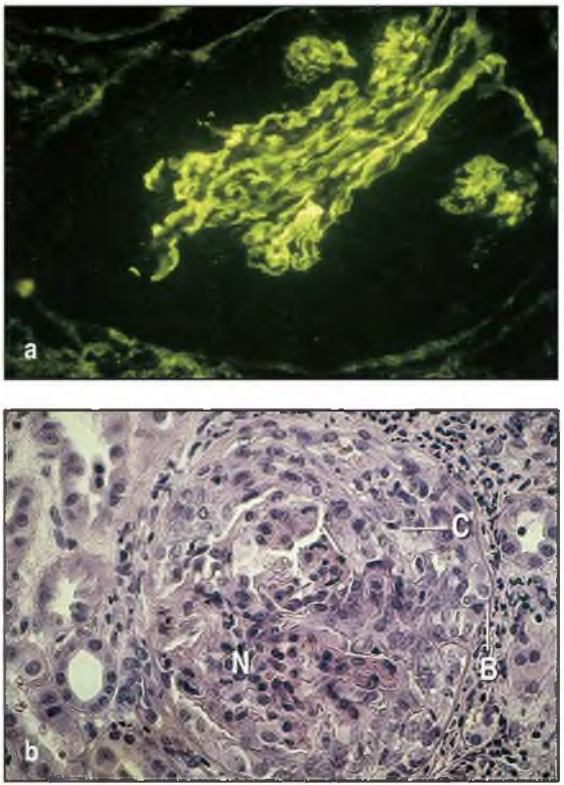


Figura 16-3 Autoanticuerpos específicos para colágeno tipo IV reaccionan contra las membranas basales de los glomérulos renales, causando el síndrome de Goodpasture. Ambos recuadros muestran cortes de un corpúsculo renal en biopsias seriadas de un paciente con síndrome de Goodpasture. Recuadro a, glomérulo teñido para depósito de IgG por inmunofluorescencia. Se deposita anticuerpo contra la membrana basal glomerular de manera lineal (tinción en verde) a lo

largo de dicha membrana. El autoanticuerpo causa la activación local de células que portan receptores de Fc, la activación del complemento, y el ingreso de neutrófilos. Recuadro b, la tinción con hematoxilina y eosina de un corte a través de un corpúsculo renal muestra que el glomérulo es comprimido por la formación de una luna creciente (C) de células nucleares en proliferación dentro de la cápsula de Bowman (B) y que ocurre el ingreso de neutrófilos (N) en la cresta glomerular. Microfotografía cortesía de M. Thompson y D. Evans.

El **lupus eritematoso sistémico (LES)** es una enfermedad en que se elabora IgG contra una amplia variedad de autoantígenos de superficie celular e intracelular, que son frecuentes para muchos tipos celulares. Los complejos inmunitarios formados por estos antígenos y anticuerpos se depositan en varios tejidos, donde causan reacciones inflamatorias parecidas a las reacciones de hipersensibilidad tipo III. Los depósitos pueden causar glomerulonefritis en los riñones, artritis en las articulaciones y un exantema cutáneo en forma de mariposa que da su nombre a la enfermedad (figura 16-4). Debido a que el exantema, o eritema, da a la cara una apariencia de lobo (*lupus* es el término en latín para lobo), la enfermedad se describió por primera vez en clínica como "lupus eritematoso". Más adelante, al apreciarse su naturaleza sistémica, en nombre se amplió a "lupus eritematoso sistémico". La enfermedad se presenta de diversas maneras, con sólo una proporción de pacientes con el exantema facial. El LES puede ser una enfermedad muy grave, en la que las reacciones no deseadas de la autoinmunidad estimulan más autoinmunidad, que pone al sistema inmunitario a toda velocidad por una carretera de destrucción descontrolada cada vez mayor. El LES es frecuente en mujeres de origen africano o asiático, 1 en 500 de las cuales tiene la enfermedad.

Figura 16-4 Exantema facial característico del lupus eritematoso sistémico. Históricamente, este exantema en forma de mariposa se utilizó al principio para reconocer y diagnosticar la enfermedad. Ahora que la enfermedad se define por medios inmunológicos, se reconoce que una proporción de pacientes que tiene la enfermedad no presenta exantema. Fotografía cortesía de M. Walport.

En la **esclerosis múltiple**, las células efectoras autoinmunitarias atacan la vaina de mielina de las células nerviosas, produciendo placas escleróticas de tejido desmielinizado en la materia blanca del sistema nervioso central. Los síntomas de la enfermedad incluyen debilidad motora, deterioro visual, falta de coordinación y espasticidad (contracción excesiva de los músculos). Los efectos de los linfocitos T_H1 CD4 activados y del interferón γ (IFN-γ) que secretan son la causa de la esclerosis múltiple, que se parece a una reacción de hipersensibilidad tipo IV mediada por linfocitos T. Los linfocitos T_H1 CD4 se encuentran enriquecidos en la sangre y el líquido cefalorraquídeo. Activan los macrófagos que liberan proteasas y citocinas, que causan la desmielización y la formación de placa esclerótica. La importancia del IFN-γ en la mediación de la esclerosis múltiple se demostró de forma convincente mediante un estudio clínico de esta citocina como un posible tratamiento para la enfermedad; por desgracia, la enfermedad sólo empeoró en pacientes tratados con IFN-γ.

Al igual que el LES, la esclerosis múltiple es una enfermedad muy variable. Puede seguir un curso lento progresivo o puede alternar entre crisis agudas de exacerbación de la enfermedad y periodos de recuperación gradual. La incidencia de esclerosis múltiple es de hasta 1 en 1000 en algunas poblaciones, con el inicio por lo general entre las edades de 25 y 35 años. En su forma extrema, ocurre discapacidad importante o muerte en unos cuantos años, en tanto que algunos pacientes con enfermedad leve experimentan poca afección neurológica. En 90% de los pacientes con esclerosis múltiple, las placas escleróticas contienen plasmocitos que secretan IgG oligoclonal en el líquido cefalorraquídeo. Los autoantígenos reconocidos por estos anticuerpos son proteínas estructurales de la mielina. Éstas incluyen proteína básica de mielina, proteína proteolípida, y glucoproteína oligodendrocítica de mielina. La inyección subcutánea regular de IFN-β1 reduce la incidencia de crisis patológicas y la aparición de placas. Las crisis patológicas se tratan con dosis elevadas de fármacos inmunosupresores.

16-2 Las enfermedades autoinmunitarias surgen cuando la tolerancia a los autoantígenos se pierde

En capítulos previos de este libro hemos encontrado varios mecanismos que evitan que las células y los tejidos saludables del cuerpo estimulen una respuesta autoinmunitaria (figura 16-5). Que la mayoría de las personas nunca sufran una enfermedad autoinmunitaria demuestra que la combinación de estos mecanismos suele ser eficaz para mantener un estado de tolerancia. Las enfermedades autoinmunitarias ocurren en raras ocasiones cuando la tolerancia a uno o a varios autoantígenos se pierde y la inmunidad adaptativa se dirige de forma inadvertida hacia los componentes normales del cuerpo humano saludable. De hecho, la respuesta autoinmunitaria se esfuerza por eliminar los autoantígenos blanco del cuerpo, hasta que esto se logra o el paciente muere; existe un estado crónico de inflamación e infiltración linfocítica en los tejidos donde se encuentran los autoantígenos. Esto interfiere gravemente con la función tisular y también proporciona un ambiente en que puede haber una pérdida ulterior de tolerancia y una respuesta autoinmunitaria de mayor fuerza y amplitud. Aunque los mecanismos regulatorios del sistema inmunitario responden a la situación y pueden proporcionar alivio temporal entre los episodios de enfermedad, las enfermedades autoinmunitarias rara vez se resuelven o curan. Son enfermedades crónicas en las que la respuesta inmunitaria permanece suspendida en su fase destructiva y nunca alcanza una fase a la que la inflamación se remplaza por reparación tisular y reconstrucción.

Mecanismos que contribuyen a la tolerancia inmunológica
Selección negativa de linfocitos B en la médula ósea
Expresión de proteínas específicas de tejidos en el timo, de modo que participen en la selección negativa de linfocitos T
Selección negativa de linfocitos T en el timo
Exclusión de linfocitos de ciertos tejidos periféricos: cerebro, ojo, testículos
Inducción de anergia en los linfocitos B y T autorreactivos que alcanzan la circulación periférica
Supresión de respuestas autoinmunitarias por los linfocitos T regulatorios

Figura 16-5 Mecanismos que contribuyen a la tolerancia inmunológica.

El extraordinario despliegue de los síntomas de enfermedad autoinmunitaria presentado por los pacientes con inmunodeficiencia que carecen del factor de transcripción AIRE es evidencia poderosa de la conexión entre tolerancia inmunológica y autoinmunidad (figura 16-6). La función de AIRE es inducir la deleción de timocitos que reconocen péptidos escindidos de proteínas específicas de tejidos expresadas por uno o un pequeño número de células o tejidos. AIRE garantiza que estas proteínas se expresen en el timo, donde sus antígenos peptídicos contribuyen a la selección negativa del repertorio de linfocitos T (véase la sección 7-12). Aunque los alelos defectuosos del gen AIRE son infrecuentes a nivel mundial, son lo suficientemente frecuentes en algunas poblaciones –judíos de Finlandia, Cerdeña e Irán- para que dos niños hereden dos alelos defectuosos. Para estos lactantes, el despliegue normal de estas proteínas específicas de tejido no se expresa en el timo y por lo tanto la selección negativa del repertorio de linfocitos T está incompleta. En la circulación de estos niños se encuentran clonas de linfocitos T vírgenes específicas para péptidos derivados de proteínas específicas de tejidos y presentadas por moléculas de MHC. A partir de la lactancia, estos linfocitos T CD4 y CD8 autorreactivos responden a autoantígenos específicos de tejido. Los linfocitos T CD8 efectores eliminan a las células que expresan las proteínas específicas de tejidos y los linfocitos T CD4 efectores ayudan a los linfocitos B a elaborar anticuerpos de alta afinidad contra ellos. Las respuestas de linfocitos B y linfocitos T se dirigen contra varios tejidos, lo que incluye la mayoría de las glándulas endocrinas. Estos niños inmunodeficientes presentan una diversidad de síntomas, cada uno típico de una o más enfermedades autoinmunitarias. Este síndrome **de enfermedad poliglandular autoinmunitaria (APD),** también llamada **poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica (APECED)** sugiere de forma enfática que todas las enfermedades autoinmunitarias se deben a una pérdida de la tolerancia de los linfocitos T. La distrofia ectodérmica se manifiesta a sí misma como anormalidades de los dientes, cabello y uñas (figura 16-7).

Los pacientes con APECED sufren diversas enfermedades autoinmunitarias y candidosis	
Síntoma	**Frecuencia en pacientes finlandeses (%)**
Glándulas endocrinas	
Hipoparatiroidismo	85
Insuficiencia suprarrenal	72
Insuficiencia ovárica	60
Diabetes mellitus insulinodependiente	18
Atrofia testicular	14
Atrofia de células parietales	13
Hipotiroidismo	6
Otros tejidos	
Candidosis	100
Hipoplasia del esmalte dental	77
Distrofia ungueal	52
Calcificación de la	33
membrana timpánica	
Alopecia	27
Queratopatía	22
Vitiligo	13
Hepatitis	13
Malabsorción intestinal	10

Figura 16-6 Los pacientes con deficiencia de la proteína reguladora de la autoinmunidad AIRE sufren una amplia gama de enfermedades autoinmunitarias. Estos trastornos se denominan poliendocrinopatía-candidosis-distrofia ectodérmica autoinmunitarias (APECED) o enfermedad poliglandular autoinmune hereditaria (APD).

Figura 16-7 Uñas distróficas en un paciente con APECED. Síntomas tan visibles de la enfermedad pueden ayudar al diagnóstico de niños con APECED. Fotografía cortesía de Mark S. Anderson.

A pesar de la variedad y gravedad de sus síntomas, los pacientes con APECED tienen largas vidas, siendo las complicaciones más peligrosas el carcinoma escamocelular y la hepatitis autoinmunitaria fulminante. De esta forma, la ausencia de tolerancia a los componentes principales de varios órganos no causa una enfermedad aguda y catastrófica, sino una que combina las características de enfermedades autoinmunitarias frecuentes, como la diabetes y el LES. Al igual que estas enfermedades, APECED es altamente heterogénea, lo que indica la participación de otros factores genéticos y ambientales. En pacientes finlandeses, aunque no en iraníes, por ejemplo, los síntomas autoinmunitarios se caracterizan por una infección crónica con el hongo *Candida albicans*, a pesar de establecer una fuerte respuesta de anticuerpos a los antígenos de *Candida*. La infección persistente con *Candida* es el único síntoma que es común a todos los pacientes finlandeses con APECED (véase la figura 16-6).

Una segunda enfermedad por inmunodeficiencia rara revela la importancia de los linfocitos T reguladores (T_{reg}) para prevenir las enfermedades autoinmunitarias. Lo que define a los T_{reg} de forma única es su uso de la proteína transcripcional represora FoxP3; todos los linfocitos T_{reg}, pero no otras células, expresan FoxP3 (véase la sección 8-10). La mutación del gen *FOXP3* en el cromosoma X causa una inmunodeficiencia que afecta sobre todo a los varones y se le denomina **desregulación autoinmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía y síndrome ligado a X (IPEX).** Aunque raros, se han estudiado 136 pacientes y 63 mutaciones diferentes en el gen *FOXP3* desde el diagnóstico de los primeros pacientes en la década de 1980. Aunque no muestran anormalidades al nacimiento, los niños con IPEX desarrollan rápidamente enteritis con diarrea intratable, diabetes tipo 1 y eccema en los primeros meses de vida. Con el tiempo, otros órganos quedan sujetos a la autoinmunidad –por ejemplo, la tiroides. Debido a sus intestinos inflamados y alterados, estos niños no crecen. También presentan infecciones recurrentes que exacerban las autoinmunidades. Si los lactantes con IPEX no son trasplantados con células madre hematopoyéticas de un hermano HLA idéntico, fallecen en el primer año de vida.

A nivel fenotípico, las poblaciones de linfocitos **T** en los pacientes con IPEX parecen normales, lo que incluye los linfocitos T $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ que en individuos sanos son $\mathbf{T}_{reg}$. La mayoría de las mutaciones en el gen *FOXP3* no interfieren con la transcripción y la traducción y por tanto los mRNA y la proteína FoxP3 pueden detectarse, aunque tanto las proteínas como las células tienen una afección funcional. En ausencia de T_{reg} funcionales, hay aumentos en los linfocitos T_H17 inflamatorios y en los eosinófilos con una concentración elevada de IgE. En contraste, las concentraciones de IgA, IgG e IgM se ven disminuidas por la diarrea. Lo que este experimento de la naturaleza nos indica es que los T_{reg} son componentes vitales del sistema inmunitario que evitan que los linfocitos T inflamatorios rompan con la tolerancia y provoquen enfermedad autoinmunitaria.

16-3 HLA es el factor genético dominante que afecta la susceptibilidad a enfermedades autoinmunitarias

La susceptibilidad a enfermedades autoinmunitarias se presenta en familias y varía entre poblaciones y grupos étnicos. Estas observaciones clínicas primero llevaron a plantear la posibilidad de que factores genéticos confirieran susceptibilidad diferencial a las enfermedades autoinmunitarias. Los factores genéticos más importantes que influyen sobre la susceptibilidad son los genes en el complejo HLA, y casi todas las enfermedades autoinmunitarias tienen una relación HLA. Los genes HLA representan el 50% de la predisposición genética a los trastornos autoinmunitarios y otros numerosos genes hacen pequeñas contribuciones para el otro 50%.

Una manera sencilla pero poderosa para valorar la influencia de los genes HLA en la enfermedad autoinmunitaria consiste en estudiar familias. Sólo cuatro haplotipos HLA se segregan en familias nucleares, dos maternos y dos paternos. Así, en promedio, 50% de los hermanos compartirán un haplotipo HLA, 25% compartirán dos haplotipos HLA y 25% tendrán disparidad de HLA (figura 16-8, recuadro superior). La distribución se distorsiona cuando se comparan pares de hermanos con diabetes tipo 1; la frecuencia de pares de hermanos diabéticos que comparten dos haplotipos HLA, y por tanto son idénticos en cuanto a HLA, aumenta a más del doble, mientras que la frecuencia de pares de hermanos diabéticos que comparten un haplotipo HLA o ninguno disminuye (figura 16-8, recuadro inferior). Este análisis demuestra que el tipo HLA se correlaciona con la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 y otras enfermedades autoinmunitarias dan los mismos resultados.

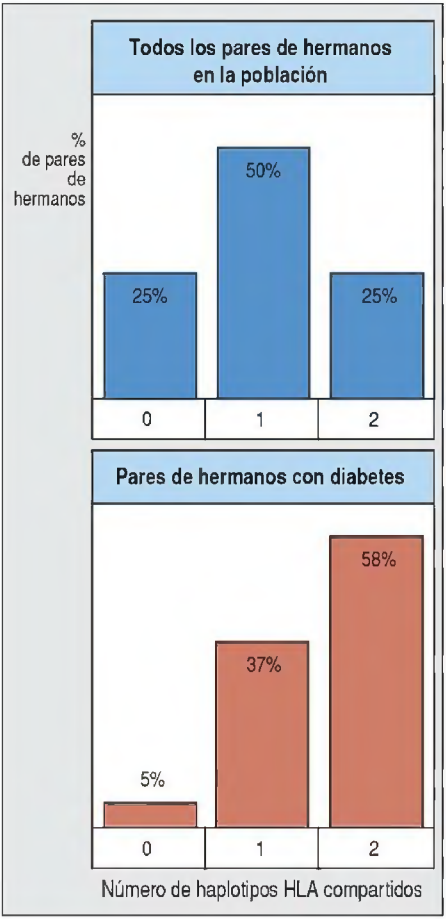

Todos los pares de hermanos en la población
% de pares de hermanos
50%
25%
25%
0
1
2
Pares de hermanos con diabetes
58%
37%
5%
0
1
2
Número de haplotipos HLA compartidos

Figura 16-8 Estudios realizados con familias revelan que el tipo HLA se correlaciona con la susceptibilidad a la diabetes tipo 1. El recuadro superior muestra la frecuencia con que dos hermanos comparten haplotipos HLA en la población en su conjunto. Los porcentajes son los esperados con base en la segregación mendeliana simple de los dos haplotipos paternos y los dos maternos. En el recuadro inferior el análisis se ha limitado a pares de hermanos que tienen ambos diabetes tipo 1. En estos pares de hermanos, la distribución de frecuencia de los haplotipos HLA difiere mucho de la esperada con base en la segregación mendeliana simple. Es mucho más probable que los pares de hermanos con la enfermedad tengan el mismo tipo HLA que los pares de hermanos sanos.

Aunque el análisis de familias muestra que los genes dentro de la región HLA son factores de riesgo para la enfermedad autoinmunitaria, éste no es un buen método para determinar qué genes HLA participan de forma funcional en la enfermedad. Esto se hace mejor con grandes grupos de pacientes no emparentados y testigos en los cuales pueden identificarse numerosos haplotipos de HLA con diferentes combinaciones de polimorfismos HLA. Tales estudios revelan que las asociaciones más fuertes se dan con alelos de los genes polimórficos del HLA clase I y clase II (figura 16-9), y los efectos más débiles se deben a otros genes del complejo HLA, por ejemplo el gen que codifica TNF-α. Más enfermedades se relacionan con HLA clase II que con clase I, aunque la asociación más fuerte es de una molécula clase I, HLA-B27, con espondilitis anquilosante, una enfermedad artrítica y HLA-A29 con retinopatía en perdigonada, una enfermedad autoinmunitaria del ojo.

Factores de riesgo de enfermedad autoinmunitaria asociados a HLA

Enfermedad	Alotipo HLA	Frecuencia (%)		Riesgo relativo
		Pacientes	Testigos	
Espondilitis anquilosante	B27	> 95	9	> 150
Coriorretinopatía perdigonada	A29	> 95	4	> 50
Narcolepsia	DQ6	> 95	33	> 40
Enfermedad celiaca	DQ2 y DQ8	95	28	30
Diabetes tipo 1	DQ2 y DQ8	81	23	14
Tiroiditis subaguda	B35	70	14	14
Esclerosis múltiple	DQ6	86	33	12
Artritis reumatoide	DR4	81	33	9
Artritis reumatoide juvenil	DR8	38	7	8

Psoriasis vulgar	Cw6	87	33	7
Enfermedad de Addison	DR3	69	27	5
Enfermedad de Graves	DR3	65	27	4
Miastenia grave	DR3	50	27	2
Diabetes tipo 1	DQ6	< 0.1	33	0.02

Figura 16-9 Asociaciones de alotipos HLA con enfermedad autoinmunitaria. Los datos provienen de la población noruega. En la columna "riesgo relativo", cifras mayores de 1 indican que el alotipo HLA confiere mayor susceptibilidad respecto a la población general; las cifras menores de 1 indican mayor protección. Datos cortesía de Erik Thorsby.

La asignación de genes HLA a susceptibilidades para enfermedades es complicada por el hecho de que alelos específicos de los diferentes genes polimórficos se combinan de manera aleatoria en haplotipos de HLA con frecuencias mayores a las esperadas. Este fenómeno de asociaciones alélicas preferenciales se denomina **desequilibrio de enlace (LD)**. Un ejemplo extremo es el haplotipo A1–B8–DR3–DQ2, que incluye alelos para HLA-A, -B, -C, -DR, y -DQ (figura 16-10) y es característico de las poblaciones caucásicas, en las que alcanza frecuencias de hasta del 11%. Este haplotipo tiene una relación única con varias enfermedades autoinmunitarias frecuentes, lo que incluye diabetes tipo 1, LES, miastenia grave, hepatitis autoinmunitaria y cirrosis biliar primaria. Al determinar qué genes HLA polimórficos son funcionalmente importantes para qué enfermedades, el haplotipo A1–B8–DR3–DQ2 no es de ayuda. Alcanzar ese objetivo requiere un análisis de la frecuencia de cada enfermedad que se relaciona con otros haplotipos HLA que tienen algunos, pero no todos, los alelos HLA clase I y II presentes en el haplotipo A1–B8–DR3–DQ2. Sobre todo informativos son los estudios de las poblaciones no caucásicas, en que los alelos del haplotipo A1–B8–DR3–DQ2 están presentes pero distribuidos entre diferentes haplotipos. Un análisis con caucásicos no logró distinguir si la diabetes tipo 1 estaba funcionalmente relacionada con HLA-DQ2, HLA-DR3, o ambos, en tanto que el análisis de africanos y asiáticos mostró que era HLA-DQ2. En esta situación, se dice que HLA-DR3 va de pasajero debido a que es transportado en el análisis por su desequilibrio de enlace con HLA-DQ2.

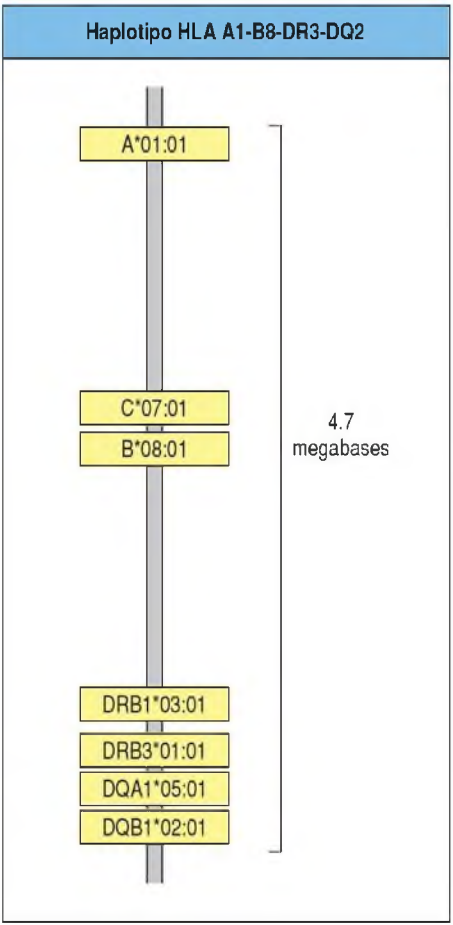

Haplotipo HLA A1-B8-DR3-DQ2
A*01:01
C*07:01
B*08:01
4.7
megabases
DRB1*03:01
DRB3*01:01
DQA1*05:01
DQB1*02:01

Figura 16-10 Genes clave del haplotipo HLA A1-B8-DR3-DQ2.

Las enfermedades autoinmunitarias son más prevalentes en caucásicos que en otras poblaciones, lo cual se debe en parte a los efectos del haplotipo HLA-DQ2, HLA-DR3. A pesar de sus desventajas, más de 10 millones de europeos portan este haplotipo y está bien representado en las poblaciones blancas de otros continentes. Esto ilustra un punto general importante: la gran mayoría de las personas que tienen un tipo HLA vinculado con enfermedad nunca sufren una enfermedad autoinmunitaria relacionada con ese tipo. A la inversa, no todos los pacientes que desarrollan una enfermedad relacionada con HLA tienen un tipo HLA que se correlacione con susceptibilidad a la enfermedad. Así, las asociaciones de alelos HLA comunes con enfermedades autoinmunitarias no provienen de un encuentro entre alelos "buenos" y alelos "malos", como ocurre en una enfermedad genética como la APECED e IPEX (véase la sección 16-2). Incluso para la asociación más intensa de tipo HLA con enfermedad, la de HLA-B27 con espondilitis anquilosante, sólo 2% de las personas que tienen HLA-B27 desarrollan la enfermedad y, a la inversa, 2% de los pacientes con enfermedad clínica no tienen HLA-B27. Una prueba de la contribución de otros factores genéticos es el hecho de que 75% de los pacientes son varones (figura 13-18), y que incluso en familias con antecedente de espondilitis anquilosante, sólo un máximo de 20% de los individuos que expresan HLA-B27 desarrollan la enfermedad y el número aumenta sólo a 20% en las familias con antecedentes de espondilitis anquilosante.

Sin importar el tipo HLA, la susceptibilidad a la enfermedad autoinmunitaria varía de forma significativa entre varones y mujeres (figura 16-11). La espondilitis anquilosante es más prevalente en varones, en tanto que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias son más frecuentes en mujeres. Las diferencias genéticas entre varones y mujeres deben por tanto contribuir a estas susceptibilidades diferenciales a la enfermedad. En estudios con ratones de laboratorio, las hembras también son más susceptibles a la autoinmunidad que los machos, pero esta diferencia desaparece cuando los ratones se crían en un ambiente libre de gérmenes. Estas observaciones sugieren que hay influencias mutuas entre la genética del huésped y la microbiota que afectan la susceptibilidad a las autoinmunidades y lo hacen de forma distinta en varones y en mujeres.

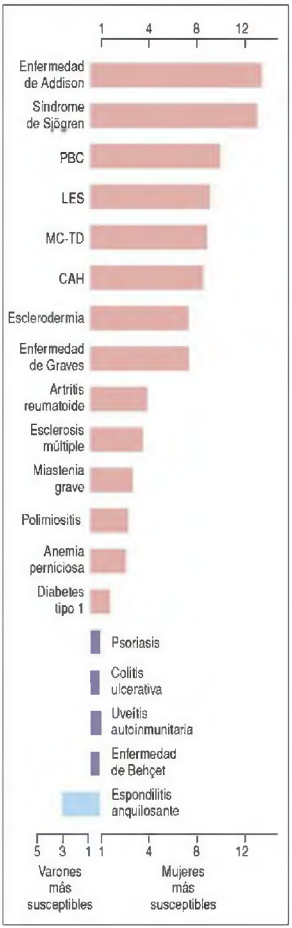

1
4
8
12
Enfermedad de Addison
Síndrome de Sjögren
PBC
LES
MC-TD
CAH
Esclerodermia
Enfermedad de Graves
Artritis reumatoide
Esclerosis múltiple
Miastenia grave
Polimiositis
Anemia perniciosa
Diabetes tipo 1
Psoriasis
Colitis ulcerativa
Uveítis autoinmunitaria
Enfermedad de Behçet
Espondilitis anquilosante
5
3
1
1
4
8
12
Varones más susceptibles
Mujeres más susceptibles

Figure 16-11 Incidencias relativas de enfermedad autoinmunitaria en varones y mujeres. Las cantidades en las dos escalas proporcionan la razón de varones a mujeres con una enfermedad (a la izquierda) y la razón de mujeres a varones con una enfermedad (a la derecha). PBC, cirrosis biliar primaria; CAH, hepatitis activa crónica; MC-TD, enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

16-4 Las relaciones HLA reflejan la importancia de la tolerancia de los linfocitos T para prevenir la autoinmunidad

Las funciones de las moléculas polimórficas HLA clase I y II consisten en presentar antígenos peptídicos a los linfocitos T CD8 y CD4, respectivamente. Aunque algunas enfermedades autoinmunitarias son mediadas por anticuerpos y otras por linfocitos T efectores, todas se relacionan ya sea con HLA clase I o clase II y estas relaciones son órdenes de magnitud más fuertes que con cualquier otro gen. El número, naturaleza y fuerza de las relaciones patológicas sostiene de forma enfática que la pérdida de tolerancia de linfocitos T a un autoantígeno es el primer paso necesario para el desarrollo de una enfermedad autoinmunitaria. Además, el hecho de que alotipos HLA sencillos se relacionen con la enfermedad sugieren que este primer paso consiste en un péptido unido a un alotipo HLA que es reconocido por una clona de linfocitos T. Las relaciones patológicas con HLA también son consistentes con que la tolerancia de linfocitos T sea más importante para prevenir la autoinmunidad que la tolerancia de linfocitos B.

Los anticuerpos que contribuyen a las enfermedades autoinmunitarias son productos de los linfocitos B que han cambiado de isotipo y han estado sujetos a maduración de afinidad en una reacción de centro germinal, lo que significa que han recibido la ayuda de linfocitos T CD4 específicos de antígeno. Así, la autoinmunindad de linfocitos B depende de una pérdida de tolerancia de linfocitos T. Los mecanismos para eliminar células autorreactivas de la población de linfocitos B vírgenes son menos eficaces que la selección tímica de linfocitos T debido a que los linfocitos B sólo se eligen contra los autoantígenos expresados en la médula ósea y la circulación y no contra los autoantígenos en los tejidos. Así, existen numerosos linfocitos B autorreactivos circulantes que pueden entrar en juego una vez que se ha roto la tolerancia de los linfocitos T.

El que muchas más enfermedades autoinmunitarias se relacionen con HLA clase II que con HLA clase I indica que los linfocitos T CD4 son más probables de perder la tolerancia a un autoantígeno que los linfocitos T CD8. Esta propensión coincide con que los linfocitos T CD4 nativos tengan un menor umbral que los linfocitos T CD8 para la activación por antígenos extraños (véase la sección 8-12). Estas reacciones de

hipersensibilidad tipo IV tienen el mismo sesgo, siendo en su mayoría mediados por linfocitos T_H1 CD4 y en una parte muy pequeña por linfocitos T CD8 (véase la sección 14-1).

Cuando los tejidos se inflaman, se induce a las células para que aumenten la expresión de moléculas MHC clase I y clase II. Estos cambios, que aumentan el número de diferentes antígenos peptídicos presentados por una célula y su densidad en la superficie celular, pueden causar interacciones con clonas de linfocitos T que no fueron sensibles a las menores concentraciones de presentación de antígeno. Los mayores cambios ocurren cuando la citocina inflamatoria IFN-γ induce la expresión de MHC clase II en las células que por lo general no expresan estas moléculas MHC. Estas células, que incluyen a las células tiroideas, células β pancreáticas, astrocitos y microglia, están presentes de forma conspicua en los tejidos que son el blanco de la autoinmunnidad.

16-5 Unión de los anticuerpos a los receptores de superficie celular

Diversas enfermedades autoinmunitarias son causadas por autoanticuerpos que se unen a un receptor de superficie celular y alteran su función y regulación normales (figura 16-12). Los autoanticuerpos que son **agonistas del receptor** imitan al ligando natural del receptor y hacen que el receptor active la transducción de las señales de activación en ausencia de su ligando. En contraste, los autoanticuerpos que son **antagonistas del receptor** no activan la señalización a la unión del receptor y bloquean al ligando natural para que no se una al receptor y active su función de señalización.

Enfermedades mediadas por anticuerpos contra receptores de superficie celular				
Síndrome	**Antígeno**	**Anticuerpo**	**Consecuencia**	**Célula blanco**
Enfermedad de Graves	Receptor de hormona estimulante del tiroides	Agonista	Hipertiroidismo	Células epiteliales tiroideas
Miastenia grave	Receptor de acetilcolina	Antagonista	Debilidad muscular progresiva	Músculo
Diabetes insulinorresistente	Receptor de insulina	Antagonista	Hiperglucemia, cetoacidosis	Todas las células
Hipoglucemia	Receptor de insulina	Agonista	Hipoglucemia	Todas las células

Figura 16-12 Enfermedades mediadas por anticuerpos contra receptores de superficie celular. Los anticuerpos actúan como agonistas cuando estimulan un receptor al unirse a él, y como antagonistas cuando bloquean su función al unirse a él.

La **enfermedad de Graves** es causada por una respuesta autoinmunitaria que afecta a la glándula tiroides y es por tanto un ejemplo de una **enfermedad autoinmunitaria específica de un órgano** o **específica de un tejido**. La tiroides es una glándula endocrina que regula la tasa metabólica basal del cuerpo mediante la secreción de dos hormonas relacionadas, triyodotironina y tetrayodotironina (tiroxina), pequeños derivados yodados del aminoácido tirosina. Cuando se requiere un mayor metabolismo celular, por ejemplo cuando hay un descenso de la temperatura ambiental, las señales del sistema nervioso inducen a que la hipófisis, otra glándula endocrina, secrete la hormona estimulante de la

tiroides (TSH). Las células epiteliales tiroideas expresan receptores que unen TSH, lo que induce la producción y secreción de hormonas tiroideas. Las hormonas inducen un metabolismo celular que aumenta la temperatura corporal. Esto a su vez retroalimenta a la hipófisis y pone fin a cualquier liberación ulterior de TSH. La enfermedad de Graves es causada por autoanticuerpos agonistas específicos para el receptor TSH. Al imitar al ligando natural, los anticuerpos unidos al receptor TSH causan sobreproducción crónica de hormonas tiroideas, lo cual es independiente de la regulación por TSH e indiferente a las necesidades metabólicas del cuerpo (figura 16-13). Este **trastorno hipertiroideo** causa intolerancia al calor, nerviosismo, irritabilidad, piel húmeda tibia, pérdida de peso y aumento en el tamaño de la tiroides.

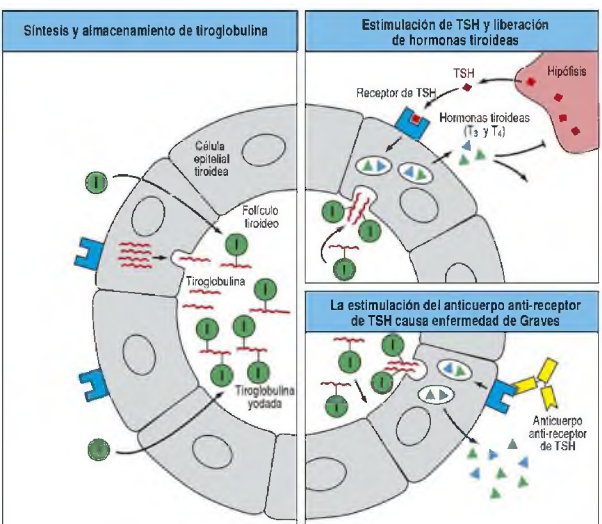


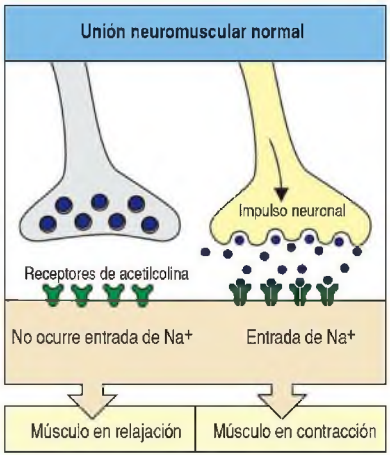
Figura 16-13 Los autoanticuerpos contra el receptor TSH causan sobreproducción de hormonas tiroideas y enfermedad de Graves. Las células epiteliales tiroideas producen

tiroglobulina, una glucoproteína que se almacena en los folículos formados por la disposición esférica de las células tiroideas. El yodo (círculos verdes) es captado y utilizado para yodar y formar enlaces cruzados con residuos de tirosina de tiroglobulina (mitad izquierda de la figura). Cuando las hormonas tiroideas son necesarias, la hormona estimulante de la tiroides (**TSH**) de la hipófisis se une con el receptor de **TSH** en las células tiroideas, lo que produce endocitosis y degradación de tiroglobulina yodada, con liberación de las hormonas tiroideas triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4). Al igual que con el metabolismo regular, T_3 y T_4 envían una señal a la hipófisis para que deje de liberar **TSH** (recuadro superior derecho). En la enfermedad de Graves, los autoanticuerpos se unen al receptor de **TSH** de las células tiroideas, imitando a **TSH** e induciendo la síntesis continua y liberación de las hormonas tiroideas. En pacientes con enfermedad de Graves, la producción de hormonas tiroideas se vuelve independiente de la presencia de **TSH** y de los requerimientos del cuerpo para hormonas tiroideas (recuadro inferior derecho).

Otros aspectos de la enfermedad de Graves son los ojos protuberantes y una mirada característica. Este trastorno, conocido como oftalmopatía de Graves, se debe a autoanticuerpos que se unen a los músculos de los ojos. Estos anticuerpos se crean contra una proteína tiroidea y presentan una reacción cruzada con una proteína ocular-muscular. El tratamiento a corto plazo para la enfermedad de Graves consiste en metimazol y propiltiouracilo. Estos fármacos inhiben la producción de hormonas tiroideas al reducir la captación de yodo por la tiroides. A largo plazo, la enfermedad se trata suspendiendo por completo la función tiroidea, ya sea mediante extirpación quirúrgica de la glándula o por irradiación mediante la administración del isótopo de yodo radiactivo ^{131}I. La función tiroidea se remplaza entonces mediante dosis diarias de hormonas tiroideas sintéticas. La formación de autoanticuerpos en pacientes con enfermedad de Graves es impulsada por una respuesta T_H2 CD4. La enfermedad de Graves se relaciona con HLA-DR3 (véase la figura 16-10), que apunta a que esta respuesta autoinmunitaria se inicia por una célula T_H2 que reconoce a un péptido derivado de TSH presentado por HLA-DR3. Un linfocito T de este tipo puede proporcionar apoyo a los linfocitos B específicos para los epítopos de TSH.

La **miastenia grave** es una enfermedad autoinmunitaria en la cual está afectada la señalización de nervio a músculo a través de la unión neuromuscular (figura 16-14). Se unen autoanticuerpos antagonistas a los receptores de acetilcolina en células musculares, lo que induce su endocitosis y degradación intracelular en los lisosomas. La pérdida de receptores de acetilcolina en la superficie celular hace al músculo menos sensible a la estimulación nerviosa. En consecuencia, los pacientes con miastenia grave sufren debilitamiento muscular progresivo a medida que

aumentan las concentraciones de autoanticuerpo; el nombre de la enfermedad significa debilidad ("astenia") muscular ("mio") grave. Los primeros síntomas son la caída de los párpados y visión doble. Con el tiempo se debilitan otros músculos faciales, y los efectos similares en los músculos torácicos afectan la respiración. Esto hace a los pacientes susceptibles a infecciones respiratorias e incluso puede causarles la muerte. Un tratamiento para la miastenia grave es el fármaco piridostigmina, un inhibidor de la enzima colinesterasa, que degrada la acetilcolina. Al impedir la degradación de la acetilcolina, la piridostigmina aumenta la capacidad de la acetilcolina para competir con los autoanticuerpos por los receptores. Durante las crisis de debilitamiento muscular grave, los fármacos inmunosupresores, sobre todo azatioprina pero también otros, se administran para inhibir la producción de autoanticuerpos. Al igual que la enfermedad de Graves, la miastenia grave se relaciona con HLA-DR2 (véase la figura 16-10). Esto sugiere que la miastenia grave se inicia por linfocitos T CD4 que reconocen un péptido derivado de acetilcolina presentado por HLA-DR3 y que después ayudan a los linfocitos B específicos para el receptor de acetilcolina.


Unión neuromuscular normal
Impulso neuronal
Receptores de acetilcolina
No ocurre entrada de Na+
Entrada de Na+
Músculo en relajación
Músculo en contracción

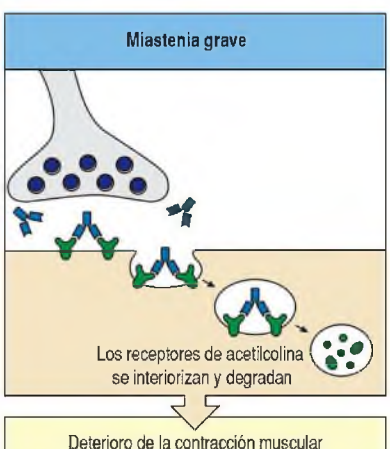

Miastenia grave
Los receptores de acetilcolina
se interiorizan y degradan
Deterioro de la contracción muscular

Figura 16-14 Los autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina causan miastenia grave. En una unión neuromuscular sana, las señales generadas en los nervios causan la liberación de acetilcolina, que se une a receptores de acetilcolina de las células musculares, lo que causa la entrada de iones sodio y de manera indirecta la contracción muscular (recuadro superior). En pacientes con miastenia grave, autoanticuerpos específicos para el receptor de acetilcolina reducen el número de receptores en la superficie muscular al unirse a algunos de éstos y causar su endocitosis y degradación (recuadro inferior). En consecuencia, disminuye la eficiencia de la unión neuromuscular, lo que se manifiesta como debilitamiento muscular.

Los autoanticuerpos agonistas y antagonistas pueden elaborarse contra el receptor de insulina y producen diferentes síntomas. Debido a que los receptores de insulina están presentes en todas las células, las enfermedades causadas por los anticuerpos contra los receptores de insulina afectan a todo el cuerpo y son ejemplos de **enfermedades autoinmunitarias sistémicas**. Las células de los pacientes con autoanticuerpos antagonistas son incapaces de captar glucosa, que se acumula en la sangre, causando hiperglucemia y una forma de diabetes mellitus que es resistente al tratamiento con insulina. En contraste, en pacientes con anticuerpos antagonistas, los anticuerpos imitan a la insulina y hacen que las células eliminen glucosa de manera continua de la sangre. La glucosa sanguínea disminuye a una concentración anormalmente baja, induciendo un estado de hipoglicemia y mareo provocado, porque no llega suficiente glucosa al cerebro. Estos trastornos pueden tratarse con fármacos inmunosupresores y con un anticuerpo anti-CD20, a fin de eliminar los linfocitos B que producen los autoanticuerpos.

Si una mujer embarazada tiene una enfermedad autoinmunitaria mediada por IgG, por ejemplo enfermedad de Graves, sus autoanticuerpos son transportados por FcRn de la sangre materna a través de la placenta y hacia la sangre fetal (véase la sección 9-14). Al nacimiento, el bebé presenta síntomas de la enfermedad, pero con el tiempo la IgG materna en la circulación del lactante se degrada y los síntomas de la enfermedad desaparecen de forma gradual (figura 16-15). Debido a que los linfocitos B que elaboran los autoanticuerpos no pueden cruzar la placenta, estos bebés sólo sufren una enfermedad autoinmunitaria transitoria. Para enfermedades que podrían afectar el crecimiento del lactante, el tratamiento recomendado es eliminar el autoanticuerpo mediante el intercambio total de plasma en sangre.

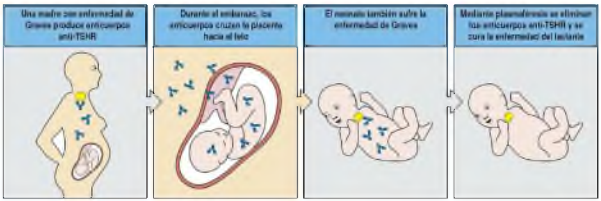


Figura 16-15 Los signos y síntomas temporales de enfermedades autoinmunitarias mediadas por anticuerpo pueden transferirse de madres afectadas a sus neonatos. La madre tiene enfermedad de Graves y oftalmopatía de Graves, que hace que sus ojos sobresalgan. Los autoanticuerpos IgG contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR) pasan de la madre al feto *in utero* y causan temporalmente enfermedad de Graves en el bebé, la cual desaparece con la degradación de la IgG materna en la circulación del lactante.

16-6 El tejido linfoide organizado en ocasiones se forma en sitios inflamados por la enfermedad autoinmunitaria

La respuesta T_H2 CD4 que media la enfermedad de Graves produce poca inflamación o infiltración linfocítica del tejido tiroideo, que retiene su morfología normal. En contraste, la **tiroiditis crónica**, también llamada **enfermedad de Hashimoto**, es causada por una respuesta T_H1 CD4 que produce tanto anticuerpos como linfocitos T CD4 efectores que son específicos para antígenos tiroideos. La tiroides es infiltrada por linfocitos, que causan destrucción progresiva del tejido tiroideo normal y una pérdida correspondiente de la capacidad para producir hormonas tiroideas. Los pacientes con enfermedad de Hashimoto se vuelven **hipotiroideos**, y con el tiempo no pueden producir hormona tiroidea. El tratamiento de la enfermedad de Hashimoto es el tratamiento de reposición con hormonas tiroideas sintéticas que se toman a diario por vía oral.

Una característica distintiva de la enfermedad de Hashimoto es que los linfocitos y otras células del sistema inmunitario que infiltran la tiroides se organizan en estructuras que desde el punto de vista anatómico semejan a la microestructura común de los órganos linfoides secundarios (figura 16-16). Estas estructuras se denominan **tejidos linfoides ectópicos** u órganos linfoides terciarios; contienen regiones de linfocitos T y linfocitos B, células dendríticas, células dendríticas foliculares y macrófagos. El proceso por el cual se forman, llamado neogénesis linfática, se asemeja a la formación de tejidos linfoides secundarios y de modo similar es impulsado por linfotoxina (LT) (véase la sección 6-14). A diferencia de los ganglios linfáticos, el tejido linfoide ectópico no está encapsulado, carece de conductos linfáticos y está expuesto al ambiente inflamatorio causado por la respuesta autoinmunitaria. Los tejidos linfoides ectópicos también se parecen funcionalmente a los tejidos linfoides secundarios. Dentro de la estructura organizada, los linfocitos B y T pueden ser estimulados por antígeno para producir células efectoras, y los linfocitos B presentan hipermutación somática para producir plasmocitos que elaboran autoanticuerpos de alta afinidad. Los objetivos de los autoanticuerpos son las proteínas tiroglobulina, peroxidasa tiroidea, el receptor TSH y el transportador de yoduro tiroideo, todos los cuales se expresan de forma única en las células tiroideas.

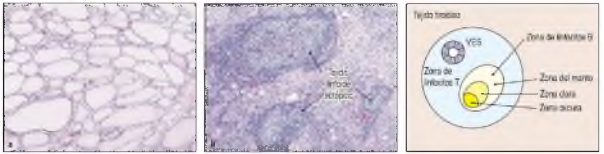


Figura 16-16 Tiroiditis de Hashimoto. En una glándula tiroides sana las células epiteliales forman folículos esféricos que contienen tiroglobulina (recuadro a). En pacientes con tiroiditis de Hashimoto la tiroides se infiltra de linfocitos, que destruyen la arquitectura normal de la glándula y pueden organizarse en estructuras parecidas a tejido linfático secundario (recuadro b), como se ilustra en forma esquemática a la derecha. Cortesía de Yasodha Natkunam.

También se forma tejido linfoide ectópico en otras enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, enfermedad de Graves y esclerosis múltiple, pero con menos regularidad que en la enfermedad de Hashimoto. Asimismo, se forma tejido linfoide ectópico en tejidos con infección crónica por un patógeno, por ejemplo en el hígado durante la hepatitis C crónica. En el capítulo 10 se vio que los tejidos linfoides secundarios del intestino se ubican cerca de los sitios de congregación masiva de microorganismos; la formación de tejido linfoide ectópico puede ser una estrategia similar que permite amplificar la respuesta a una infección persistente. Para un tejido que sostiene una respuesta autoinmunitaria esta estrategia sólo puede exacerbar la enfermedad.

Las propiedades características de las glándulas endocrinas las hacen susceptibles al daño por enfermedad autoinmunitaria. Primero, la síntesis de una glándula endocrina –la síntesis y secreción de una hormona específica– implica proteínas específicas de tejido que no se expresan en otras células o tejidos pero que se expresan en grandes cantidades. En segundo lugar, dado que secretan sus hormonas en la sangre, los tejidos endocrinos están bien vascularizados, lo que facilita interacciones con células y moléculas del sistema inmunitario. La pérdida de la función endocrina tiene drásticos efectos sistémicos, que causan enfermedad grave y en algunos casos la muerte. Cada enfermedad autoinmunitaria de tejido endocrino se debe a un trastorno funcional de un solo tipo de célula epitelial dentro de una glándula endocrina (figura 16-17).

Enfermedades autoinmunitarias de glándulas endocrinas	
Tiroides	Tiroiditis de Hashimoto Enfermedad de Graves Tiroiditis subaguda Hipotiroidismo idiopático
Islotes de Langerhans (páncreas)	Diabetes tipo 1 (diabetes insulinodependiente o diabetes de inicio juvenil) Diabetes tipo 2 (diabetes insulinorresistente o diabetes de inicio en el adulto)
Glándula suprarrenal	Enfermedad de Addison

Figura 16-17 Enfermedades autoinmunitarias de glándulas endocrinas.

16-7 La respuesta del anticuerpo a un autoantígeno puede ampliarse y fortalecerse por la propagación del epítopo

El **pénfigo vulgar** y su variante más leve, el **pénfigo foliáceo,** son afecciones autoinmunitarias caracterizadas por la formación de ampollas en la piel. Se deben a autoanticuerpos específicos para desmogleínas, moléculas de adhesión presentes en las uniones celulares (los desmosomas) que unen firmemente queratinocitos cutáneos entre sí. Los anticuerpos afectan esta unión y con ella la integridad de la piel. Los factores genéticos y ambientales hacen que el pénfigo foliáceo sea endémico en ciertas comunidades rurales de Brasil; hasta 1 de cada 30 personas se ve afectada. El estudio a largo plazo de la respuesta de autoanticuerpos en estas personas ha revelado que surge de una manera que se correlaciona con la progresión clínica de la enfermedad. La parte extracelular (EC) de la desmogleína comprende cuatro dominios estructuralmente similares llamados EC1 a EC4, y un quinto dominio, EC5, con estructura muy distinta. Las personas elaboran primero IgG contra los epítopos de EC5, el dominio más cercano a la membrana celular, y estos anticuerpos no se relacionan con la enfermedad. Tampoco se unen a la desmogleína de superficie celular, ni inducen enfermedad cuando se inyectan a ratones. El inicio de pénfigo coincide con la presencia de anticuerpos contra los dominios EC1 y EC2 (figura 16-18). Estas IgG se unen a la desmogleína de superficie celular y causan enfermedad cutánea ampollosa cuando se inyectan a ratones. El proceso por el cual la inmunorrespuesta se dirige inicialmente a epítopos en una parte de una molécula antigénica y luego avanza a otros epítopos de la misma molécula se denomina **propagación intramolecular de epítopos**. La respuesta antidesmogleína en el pénfigo foliáceo es un ejemplo de propagación de epítopos de linfocitos B. En esta enfermedad, sólo mediante propagación de epítopos se producen anticuerpos causales del trastorno. Una forma en que esto puede ocurrir es que el antígeno de inicio sea alguna forma soluble de desmogleína, en que los epítopos EC5 son dominantes y producen una primera ola de IgG anti-EC5. La unión de estos anticuerpos a desmogleína soluble forma complejos inmunitarios en que los epítopos EC5 están cubiertos y los epítopos EC1 y EC2 están expuestos. Los complejos inmunitarios pueden unirse a los receptores de antígeno de los linfocitos B específicos para EC1 y EC2, con lo que dan origen a una

segunda ola de IgG que une EC1 y EC2 y causa pénfigo foliáceo (figura 16-19).

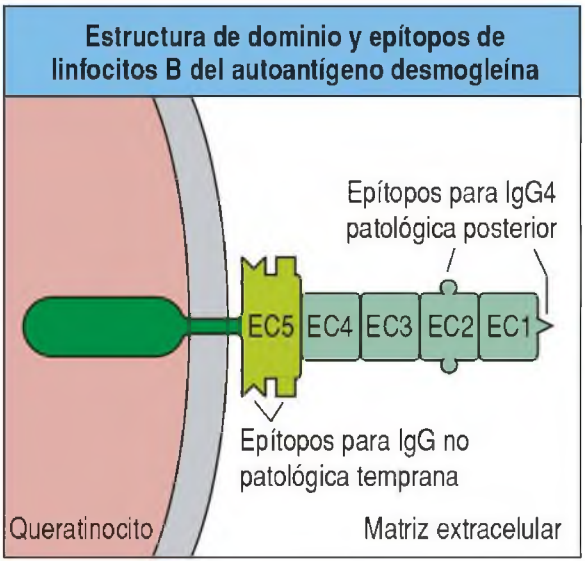


Figura 16-18 El pénfigo foliáceo es una enfermedad ampollosa de la piel causada por autoanticuerpos específicos para desmogleína. Desmogleína, una molécula de adhesión presente en las uniones celulares que mantienen juntos los queratinocitos, es una proteína de superficie celular con cinco dominios extracelulares (EC1-EC5). La respuesta autoinmunitaria comienza al elaborar anticuerpos inocuos contra el dominio EC5; con el tiempo, la respuesta se propaga y se producen anticuerpos contra los dominios extracelulares EC1 y EC2. Estos anticuerpos provocan enfermedad y son del isotipo IgG4.

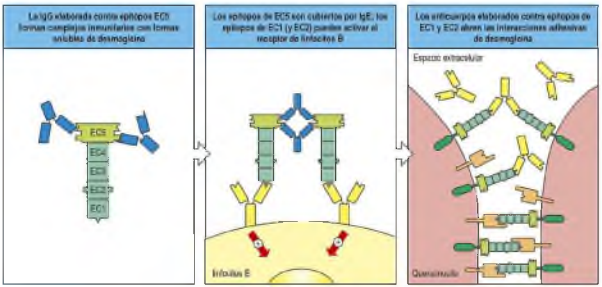


Figura 16-19 Cómo los anticuerpos contra desmogleína causan ampollas cutáneas. En la fase temprana de la respuesta autoinmunitaria a la desmogleína se elaboran anticuerpos contra epítopos del dominio EC5. Estos epítopos no son accesibles a los anticuerpos en la desmogleína funcional relacionada con la membrana, pero los anticuerpos pueden unirse a productos de la degradación soluble de la desmogleína (recuadro izquierdo). Los complejos inmunitarios solubles del anticuerpo desmogleína se unen y procesan por linfocitos B específicos para epítopos de los dominios EC1 y EC2 (recuadro central). Esto hace que los epítopos se extiendan en la fase posterior de la respuesta autoinmunitaria y la síntesis de los anticuerpos IgG4 de alta afinidad específicos de los epítopos EC1 y EC2. Estos epítopos de desmogleína relacionada con la membrana son accesibles a los anticuerpos, que interfieren con las interacciones adhesivas fisiológicas de desmogleína que son necesarias para mantener la integridad de la piel. En consecuencia, los anticuerpos hacen que las capas externas de la piel se separen, provocando ampollas (recuadro derecho).

La propagación intramolecular de epítopos también ocurre para la respuesta de linfocitos T en la autoinmunidad. Los epítopos de linfocitos T a los cuales se propaga la respuesta a menudo son unos a los que el sistema inmunitario no es tolerante, porque esos péptidos propios no suelen ser presentados por moléculas MHC en niveles suficientes. Esos epítopos se denominan **epítopos crípticos** porque por lo general se ocultan del sistema inmunitario y sólo se revelan en condiciones de infección o inflamación.

16-8 La propagación de epítopos intermoleculares ocurre en la enfermedad autoinmunitaria sistémica

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por anticuerpos IgG específicos para una amplia variedad de autoantígenos presentes en numerosas células del cuerpo (véase la sección 16-1). Estos incluyen constituyentes de las superficies celulares, citoplasma y núcleo, incluyendo ácidos nucleicos y partículas de nucleoproteína. Esta amplia y destructiva respuesta de anticuerpo se desarrolla de forma gradual mediante un proceso general de **propagación de epítopos** que implica una propagación intramolecular de éstos, además de una expansión en el número de constituyentes celulares que se convierten en autoantígenos. Este último proceso se denomina **propagación intermolecular de epítopos.** Al inicio de la respuesta autoinmunitaria, la unión de autoanticuerpos a los componentes de la superficie celular inicia reacciones inflamatorias que provocan eliminación de células e inician una alteración tisular. Las células dañadas y agonizantes liberan antígenos celulares solubles que forman complejos inmunitarios solubles. Al ser depositados en los vasos sanguíneos, riñones, articulaciones y otros tejidos, estos complejos inician reacciones inflamatorias ulteriores (figura 16-20). Las células dañadas o agonizantes también liberan partículas que contienen diversas macromoléculas que son blancos potenciales para autoantígenos. Una vez que se ha elaborado el anticuerpo contra un componente de una partícula, ese anticuerpo puede llevar a la partícula con las células y facilitar el desarrollo de anticuerpos contra los otros componentes. Este proceso de escalamiento, mediante el cual la respuesta autoinmunitaria se expande en amplitud y fuerza, puede afectar a cada tejido del cuerpo. La enfermedad por lo general sigue un curso en que los episodios de inflamación intensa alternan con periodos de calma relativa. Para pacientes individuales, el curso de la enfermedad es altamente variable, tanto en su gravedad como en los órganos y tejidos afectados. Muchos pacientes con LES a la larga fallecen debido a la insuficiencia de órganos vitales como el cerebro o los riñones (véase la figura 16-20).

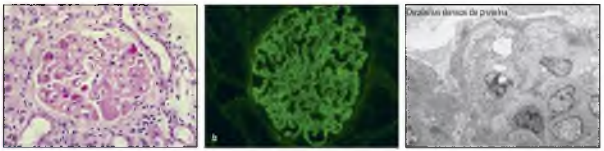


Figura 16-20 Depósito de inmunocomplejos en los glomérulos renales en el lupus eritematoso sistémico (LES). El recuadro **a** es un corte a través de un glomérulo de un paciente con *LES*. El depósito de inmunocomplejos causa engrosamiento de la membrana basal (B). En el recuadro **b**, un corte renal similar está teñido con anticuerpos antiinmunoglobulina fluorescentes, lo cual revela la presencia de inmunoglobulina en los depósitos de la membrana basal. El recuadro **c** es una micrografía electrónica de parte de un glomérulo. Se observan depósitos proteínicos densos entre la membrana basal glomerular y las células del epitelio renal. También hay neutrófilos (N), atraídos por los inmunocomplejos depositados. Microfotografías cortesía de H.T. Cook y M. Kashgarian.

Los anticuerpos contra los ácidos nucleicos y los componentes proteínicos de las partículas de nucleoproteína son característicos del LES. Las especificidades del anticuerpo dependen del tipo HLA clase II. HLA-DR3 confiere la mayor susceptibilidad a LES y los pacientes HLA-DR3 producen anticuerpos contra proteínas de un pequeño complejo de ribonucleoproteínas citoplásmicas. En contraste, los pacientes HLA-DR2 producen anticuerpos contra DNA bicatenario y los pacientes HLA-DR5 producen anticuerpos contra el empalmosoma, un complejo de ribonucleoproteína nuclear. En cada una de estas respuestas, el fenómeno de inicio es una pérdida de tolerancia de los linfocitos T y la activación de una clona de linfocitos T autorreactivos que es específica para un péptido derivado del complejo de nucleoproteína y presentada por la molécula HLA-DR. Las células de esta clona de linfocitos T son capaces de activar linfocitos B específicos para muchos epítopos de superficie diferentes, siendo el único requisito que el receptor de linfocitos B se una al complejo, lo internalice y presente péptidos reconocidos por el linfocito T (figura 16-21, recuadro izquierdo). Este mecanismo permite que los linfocitos T específicos de péptidos ayuden a los linfocitos B a producir anticuerpos de alta afinidad contra los ácidos nucleicos, macromoléculas no reconocidas por los linfocitos T.

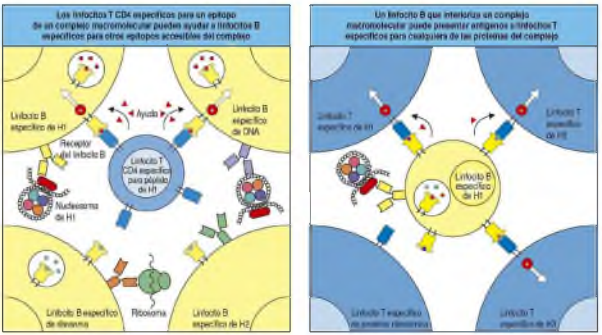


Figura 16-21 En el lupus eritematoso sistémico (LES), la respuesta inmunitaria se diversifica de manera específica de antígeno. En los pacientes con *LES*, se produce una respuesta que no cesa de diversificarse contra antígenos nucleoproteínicos como los nucleosomas, que constan de histonas y DNA y se liberan de células en desintegración. El recuadro de la izquierda muestra el modo en que el surgimiento de una clona única de linfocitos T CD4 autorreactivos puede llevar a una respuesta diversa de linfocitos B a componentes de los nucleosomas. El linfocito T en el centro es específico para un péptido (en rojo) de la histona de unión H1, que está presente en la superficie nucleosómica. Los linfocitos B en la parte superior son específicos para epítopos en la superficie de un nucleosoma, en H1 y DNA, respectivamente, y por tanto se unen a nucleosomas intactos y los endocitan, procesan los componentes y presentan el péptido H1 al linfocito T cooperador. Tales linfocitos B serán activados para producir anticuerpos, que en el caso del linfocito B específico de DNA serán los anticuerpos antiDNA. El linfocito B abajo a la derecha es específico para un epítopo de la histona H2, el cual está oculto dentro del nucleosoma intacto y de este modo resulta inaccesible para el receptor del linfocito B. Este linfocito B no se une al nucleosoma y no es activado por el linfocito T colaborador específico de H1. Un linfocito B específico para otro tipo de partícula nucleoproteínica, el ribosoma (que está formado por RNA y proteínas ribosómicas específicas), no se unirá a nucleosomas (abajo a la izquierda) y no será activado por el linfocito T. En realidad un linfocito T interactúa con un linfocito B a la vez, pero diferentes miembros de la misma clona de linfocitos T interactuarán con los linfocitos B de diferente especificidad. El recuadro de la derecha muestra la diversificación de la respuesta de linfocitos T al nucleosoma. El linfocito B específico de H1 en el centro ha procesado un nucleosoma intacto y presenta diversos antígenos peptídicos derivados del nucleosoma en sus moléculas MHC clase II. Este linfocito B puede activar un linfocito T específico para cualquiera de estos antígenos peptídicos, lo que incluirá aquellos de las histonas internas H2, H3 y H4 así como los de H1. Este linfocito B específico de H1 no activará linfocitos T específicos para antígenos peptídicos de ribosomas, porque los ribosomas no contienen histonas.

Una vez activados, los linfocitos B amplían la respuesta de los linfocitos T. Al presentar péptidos derivados de todas las proteínas en el complejo de nucleoproteínas, los linfocitos B activan las clonas de linfocitos T

específicas de estos péptidos. Esta activación se logra ya sea mediante interacciones cognadas entre los linfocitos B y los linfocitos T (figura 16-21, recuadro derecho) o mediante la unión de anticuerpos al complejo de nucleoproteínas y la facilitación de su captación, procesamiento y presentación por un macrófago o una célula dendrítica.

16-9 La inmunoglobulina intravenosa es un tratamiento para enfermedades autoinmunitarias

En capítulos anteriores se revisó cómo se administra inmunoglobulina intravenosa (IVIG) a pacientes con inmunodeficiencias heredadas, la cual evita que elaboren sus propios anticuerpos (véase la sección 13-11). Hasta 1980, la función de remplazo de anticuerpos de IVIG era su única aplicación. Pero alrededor de esa época, se consideraba que el tratamiento de un niño con síndrome de Wiskott–Aldrich con IVIG era causa de un aumento significativo en la cantidad de plaquetas en la sangre. Esta observación condujo al uso de IVIG como tratamiento para la trombocitopenia inmunitaria, un trastorno hemorrágico raro en que los autoanticuerpos y los complejos inmunitarios provocan destrucción plaquetaria y alteran la producción de plaquetas. Si el número de plaquetas cae por debajo de 10^9 por litro de sangre, la consecuencia es una hemorragia espontánea grave. El éxito de este tratamiento estimuló la aplicación de IVIG a otras enfermedades autoinmunitarias, con resultados variables (figura 16-22).

Inmunoglobulina intravenosa en la enfermedad autoinminitaria		
Beneficio	**Enfermedad**	**Síntomas**
Definitivamente benéfico	Oftalmopatía de Graves	Ojos saltones
	Trombocitopenia inmunitaria	Pérdida de plaquetas, hemorragia o coagulación sanguínea deficiente
Potencialmente benéfico	Dermatomiositis y polimiositis	Debilidad muscular, exantema cutáneo
	Uveítis autoinmunitaria	Ojo inflamado, visión borrosa
Posiblemente benéfico	Artritis reumatoide grave	Erosión articular, dolor, pérdida de la movilidad
	Diabetes tipo 1	Pérdida de la producción de insulina, trastorno metabólico grave
	Lupus eritematoso sistémico	Dolor e inflamación articulares, exantema en alas de mariposa, fatiga
	Púrpura posterior a una transfusión	Pérdida de plaquetas después de una transfusión sanguínea
	Neutropenia autoinmunitaria	Pérdida de neutrófilos, mayor susceptibilidad a la infección
	Anemia hemolítica autoinmunitaria	Pérdida de eritrocitos, fatiga
	Hemofilia autoinmunitaria	Hemorragia en los tejidos y articulaciones

Figura 16-22 Inmunoglobulina intravenosa como tratamiento para la enfermedad

autoinmunitaria. Aunque existe literatura extensa que describe el uso de la inmunoglobulina intravenosa como un tratamiento para la enfermedad autoinmunitaria, los estudios clínicos definitivos son pocos y por tanto el tratamiento está oficialmente aprobado sólo para unos cuantos trastornos. Sin embargo, a menudo se prescribe como "uso extraoficial". Aquí se muestra un resumen de las enfermedades autoinmunitarias para las cuales el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa es definitivamente benéfico, probablemente benéfico y posiblemente benéfico.

Los efectos benéficos de IVIG sobre las enfermedades autoinmunitarias requieren dosis de 1-3 g por kilogramo de peso corporal en contraste con la dosis de 0.5 g/kg usados para restitución de anticuerpos. Esta dosis elevada es necesaria porque IVIG alivia la enfermedad autoinmunitaria mediante la saturación completa de los sitios de unión para IgG en todos los receptores Fcγ. Esto evita que los autoanticuerpos y sus complejos con antígeno participen en las funciones efectoras. De hecho, la fagocitosis mediada por receptores Fcγ se suspende. La función de FcRn se ve superada de forma similar por IVIG, que tiene el efecto de reducir la vida media de IgG y aumentar el índice al que los anticuerpos IgG autorreactivos se eliminan de la circulación. Mediante una saturación similar de los sitios de unión para IgG en C1q, también se inhibe la activación del complemento. IVIG también induce una mayor expresión del receptor inhibitorio FcγRIIB, lo que puede contribuir a la inhibición de la fagocitosis. Estas funciones de la IVIG como tratamiento para la autoinmunidad se deben a las partes de Fc de la molécula de inmunoglobulina y los efectos pueden replicarse cuando se inyectan cantidades equivalentes de fragmentos Fc solos por vía intravenosa (figura 16-23).

Funciones de la inmunoglobulina intravenosa
Satura los receptores Fc e inhibe la fagocitosis mediada por receptor Fc
Satura FcRn, inhibe el reciclaje de IgG, aumenta la depuración de IgG y reduce su vida media en la sangre
Regula al alza la expresión de FcγRIIB inhibitorio e inhibe aún más la fagocitosis
Contiene anticuerpos antiidiotípicos que neutralizan los autoanticuerpos elaborados por el paciente
Suprime la producción de inmunoglobulina, incluyendo la producción de autoanticuerpos
Contiene autoanticuerpos útiles, por ejemplo anti-BAFF, que previenen la supervivencia de los linfocitos B
Regula a la baja la presentación de antígeno
Atenúa la activación del complemento

Figura 16-23 Efectos inmunomoduladores de la inmunoglobulina intravenosa.

La concentración anormalmente elevada de IgG circulante que se logra con IVIG tiene un efecto en general supresor sobre la síntesis de inmunoglobulina, de modo que la producción de autoanticuerpos se reduce. La presentación de antígenos por los linfocitos B también se suprime, lo que significa que la propagación de epítopos y la expansión de la respuesta autoinmunitaria se inhiben. IVIG, que es una mezcla sorprendente de anticuerpos de hasta 60,000 donadores de sangre, contiene algunos anticuerpos con especificidades que contribuyen a suprimir la autoinmunidad. Un ejemplo es el anticuerpo que se une al sitio de unión a antígeno de un autoanticuerpo y evita que se una al autoantígeno. Los anticuerpos que se unen al sitio de unión de antígenos de otra inmunoglobulina se denominan **anticuerpos antiidiotípicos**. Un segundo ejemplo es un anticuerpo que se une a BAFF, la citocina que promueve la supervivencia de linfocitos B (véase la sección 6-14). El anticuerpo inhibe la actividad de BAFF, lo que causa muerte prematura de los linfocitos B que producen autoanticuerpos, así como de los linfocitos B que producen otros anticuerpos.

La IVIG alivia los síntomas de la enfermedad autoinmunitaria de varias maneras. Como ya se describió, atenúa la función de los autoanticuerpos existentes al disminuir su vida media en la circulación y al evitar que despliegue funciones efectoras. Previene que los linfocitos B y los plasmocitos elaboren reservas frescas de autoanticuerpos existentes y suprime la activación de los linfocitos B vírgenes autorreactivos. IVIG es un medicamento complicado –lo opuesto a un anticuerpo monoclonal- por lo cual hoy se investigan sus aplicaciones y efectos inmunomoduladores de forma detallada. Desde el descubrimiento de los efectos de IVIG sobre la enfermedad autoinmunitaria, la IVIG usada a nivel mundial ha aumentado de forma constante de 300 kg en 1980 a 100,000 kg en 2010.

16-10 Los anticuerpos monoclonales dirigidos a TNF-α y a los linfocitos B se usan para tratar la artritis reumatoide

Un sitio afectado en el LES son las articulaciones, donde el depósito de inmunocomplejos causa inflamación y artritis. Más del 90% de los pacientes con LES sufre artritis, y a menudo éste es el primer síntoma que se advierte. El LES es una de varias enfermedades reumáticas, casi todas las cuales son de naturaleza autoinmunitaria (figura 16-24).

Enfermedades reumáticas causadas por autoinmunidad
Lupus eritematoso sistémico (LES)
Artritis reumatoide
Artritis juvenil
Síndrome de Sjögren
Esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva)
Polimiositis-dermatomiositis
Enfermedad de Behçet
Espondilitis anquilosante
Síndrome de Reiter
Artritis psoriásica

Figura 16-24 Las enfermedades reumáticas son de naturaleza autoinmunitaria.

La **artritis reumatoide** es la más común de las enfermedades reumáticas, y afecta 1 a 3% de la población estadounidense; las mujeres superan a los varones a razón de tres a uno (véase la figura 16-10). La enfermedad implica inflamación crónica y episódica de las articulaciones (figura 16-25), por lo común a partir de los 20 a 40 años de edad. El 80% de los pacientes con artritis reumatoide producen anticuerpos IgM, IgG e IgA específicos para la región Fc de la IgG humana. **Factor reumatoide** es el nombre dado a estos autoanticuerpos antiinmunoglobulina.

Figura 16-25 Articulaciones inflamadas en la mano de un paciente con artritis reumatoide. Cortesía de J. Cush.

El sinovio de una articulación artrítica se infiltra con leucocitos. Estos incluyen linfocitos T CD4 y CD8, linfocitos B, linfoblastos, plasmocitos, neutrófilos , macrófagos y células plamáticas que elaboran factor reumatoide. Las prostaglandinas y los leucotrienos son mediadores

importantes de la inflamación. Además, los neutrófilos liberan enzimas lisosómicas en el espacio sinovial, lo que causa daño tisular y proliferación de la membrana. Las células dendríticas activan linfocitos T CD4 autoinmunitarios, que a su vez activan macrófagos, los cuales se acumulan en la membrana sinovial inflamada, donde secretan citocinas proinflamatorias que convocan más células efectoras a las articulaciones, todas las cuales contribuyen a la erosión tisular. Las proteinasas y colagenasas producidas por las células inflamatorias en la articulación también pueden dañar al cartílago y a las estructuras de sostén como los ligamentos, tendones, y al paso del tiempo a los huesos.

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, dolorosa y debilitante, y los pacientes a menudo la sufren durante varias décadas de su vida. El tratamiento suele consistir en una combinación de fisioterapia y medicamentos antiinflamatorios e inmunosupresores. La administración de anticuerpos monoclonales específicos para TNF-α alivia los síntomas de artritis al eliminar esta citocina inflamatoria, que reduce la inflamación y el dolor articulares (figura 16-26). En unos cuantos pacientes, el tratamiento anti-TNF-α ha terminado con la enfermedad artrítica. Los anticuerpos anti-TNF-α ampliamente usados son infliximab, un anticuerpo quimérico, y adalimumab, un anticuerpo humano. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab también se administra como tratamiento para la artritis reumatoide. Este anticuerpo, que se une a los linfocitos B y los convierte en blancos para su eliminación por parte de las células NK (véase la sección 9-23), reduce la población de linfocitos B circulantes en 98% y otorga el beneficio mayor a 80% de los pacientes y algún beneficio a otro 30%. Estos resultados clínicos muestran que los anticuerpos contribuyen de forma significativa a la artritis reumatoide. Dado que cada vez se prescriben más tratamientos con anti-TNF-α y anti-CD20, sus efectos adversos, como la resistencia disminuida a las infecciones, se están observando y estudiando.

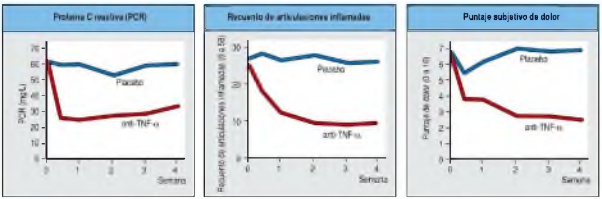


Figura 16-26 Efectos del tratamiento de la artritis reumatoide con anticuerpo antiTNF-α. Para cada parámetro medido (concentración de proteína C reactiva, inflamación articular y dolor), los valores para pacientes que recibieron placebo se ilustran mediante la curva azul, y los valores para pacientes tratados con anticuerpo antiTNF-α se representan con la curva roja.

16-11 La artritis reumatoide está influida por la genética y los factores ambientales

El descubrimiento del factor reumatoide llevó primero a la idea de que la artritis reumatoide era una enfermedad mediada por anticuerpos. En oposición a esta teoría fueron las observaciones subsecuentes de que el factor reumatoide está ausente en 20% de los pacientes con artritis reumatoide y presente en pacientes con otras enfermedades (30% de los pacientes con LES, por ejemplo). La correlación posterior del riesgo de artritis reumatoide con alotipo DR4 de la molécula HLA clase II HLA-DR promovió la hipótesis que los linfocitos T CD4 efectores median la enfermedad. Sin embargo, los tratamientos dirigidos a los linfocitos T no tuvieron efecto sobre la artritis reumatoide, en tanto que el tratamiento dirigido a los linfocitos B ha sido exitoso. Estas observaciones son consistentes con la activación de los linfocitos T autorreactivos, que es el primer paso crítico de la respuesta autoinmunitaria, en tanto que los anticuerpos son una causa importante de enfermedad que surge varios años después.

El alotipo HLA-DR4 confiere susceptibilidad a la artritis reumatoide (véase la figura 16-9). La cadena α de HLA-DR es invariable y la cadena β es polimórfica. El alotipo DR4 abarca un juego de subtipos que difieren en unas cuantas sustituciones de aminoácidos en la cadena β (figura 16-27). Aunque en cifras reducidas, estas sustituciones influyen sobre qué péptidos son unidos por cada subtipo DR4 y qué receptor de linfocitos T puede reconocerlos. En consecuencia, estas sustituciones varían el grado al que cada subtipo se correlaciona con la susceptibilidad a la enfermedad y la resistencia. La figura 16-27 muestra las diferencias entre los subtipos DR4 HLA-DRB1*04:01 y HLA-DRB1*04:04, que confieren susceptibilidad a la artritis reumatoide, y HLA-DRB1*04:02, que no lo hace e incluso puede ser protector. Para distinguir entre DRB1*04:02 y DRB1*04:01 y *04:04 se encuentran residuos con carga negativa en las posiciones 70 y 71 que confieren diferentes características presentadoras de péptidos. Por tanto, es probable que HLA-DRB1*04:02 no pueda presentar el autoantígeno que es presentado tanto por HLA-DRB1*04:01 como por *04:04 y es reconocido por el linfocito T autorreactivo que rompe la tolerancia e inicia la respuesta autoinmunitaria que conduce a la artritis reumatoide.

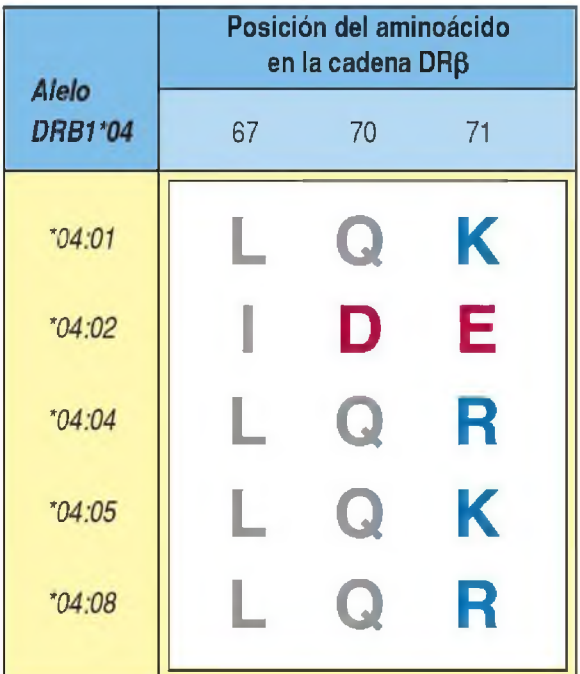
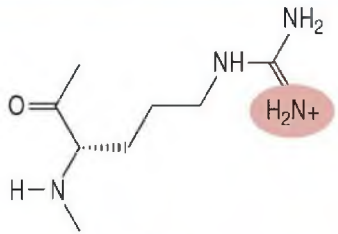


Figura 16-27 Los residuos básicos en el surco de unión a péptido de la cadena DRβ*04 son necesarios para conferir susceptibilidad a la artritis reumatoide. Con la excepción de DRB1*0402, todos los alelos DRB1*04 mostrados se vinculan con susceptibilidad a la artritis reumatoide. Lo que distingue a la cadena DRβ*0402 de las codificadas por los otros alelos es un grupo de sustituciones de aminoácidos en las posiciones 67, 70 y 71. Estas sustituciones cambian el ambiente de carga localizada dentro del surco de unión a péptido al eliminar un residuo básico (con carga positiva; en azul) e insertar dos residuos ácidos (con carga negativa; en rojo).

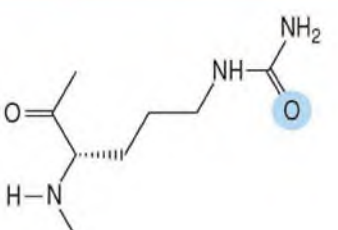
En algunas personas con artritis reumatoide, la respuesta autoinmunitaria

se dirige hacia las autoproteínas y autopéptidos en que los residuos de arginina se convirtieron en residuos de citrullina por las enzimas inducibles llamadas peptidil arginina deaminasas (PAD) (figura 16-28). En personas con artritis reumatoide que elaboran anticuerpos contra los epítopos citrulinados, la relación con HLA-DR4 es fuerte, pero en aquellos que carecen de estos anticuerpos no hay una relación, lo cual significa que dos mecanismos inmunitarios distintos causan la enfermedad que se diagnostica como artritis reumatoide. Tal heterogeneidad podría explicar la observación de que sólo alrededor del 50% de los pacientes con artritis reumatoide se benefician de forma importante con la terapia de antiTNF-α o antiCD20.

La enzima PAD convierte residuos arginina, con carga positiva, en residuos citrulina, neutros



La pérdida de cargas superficiales hace a la proteína más susceptible a la degradación proteolítica



Los péptidos con residuos citrulina son presentados por HLA clase II a linfocitos T CD4

Figura 16-28 La enzima peptidil arginina deaminasa convierte los residuos arginina de las proteínas tisulares en citrulina. En los tejidos estresados por heridas o infección se induce actividad de peptidil arginina deaminasa (PAD). Al convertir residuos arginina en citrulina, la PAD desestabiliza proteínas y las hace más susceptibles a la degradación. También introduce epítopos novedosos de linfocitos B y T en proteínas tisulares, los cuales pueden estimular una respuesta autoinmunitaria.

Las proteínas citrulinadas son una fuente de antígenos peptídicos a los cuales el repertorio de linfocitos T no es tolerante. La presentación de péptidos propios citrulinados por moléculas MHC clase II podría por tanto activar linfocitos T CD4 específicos para ayudar a cualesquiera linfocitos B específicos para la proteína propia citrulinada de la cual se escindió el péptido estimulador de linfocitos T. No es necesario que todos los linfocitos B activados sean específicos para los epítopos citrulinados, porque los linfocitos T colaboradores específicos para un epítopo de una proteína son capaces de ayudar a linfocitos B específicos para todos los otros epítopos de la proteína (el fenómeno de reconocimiento enlazado; véase la sección 8-19). En el contexto de este mecanismo, se espera que HLA-DR4 sea eficaz para presentar péptidos citrulinados a linfocitos T. La citrulinación de proteínas las hace más susceptibles a la proteólisis, que también favorece su capacidad de estimular una respuesta inmunitaria.

El tabaquismo es el principal factor ambiental asociado con artritis reumatoide (figura 16-29). Sin embargo, este efecto sólo se observa en el subgrupo de pacientes que tienen anticuerpos contra proteínas propias citrulinadas. Así, el tabaquismo, HLA-DR4 y la respuesta inmunitaria a proteínas citrulinadas se vinculan todos en el mismo mecanismo patogénico. Un modelo funcional es que el daño causado por el tabaquismo induce la expresión de PAD en las vías respiratorias y que esto estimula una respuesta autoinmunitaria a proteínas propias citrulinadas. Esta respuesta inmunitaria no está destinada de manera inmediata a atacar las articulaciones, lo cual concuerda con la observación de que los anticuerpos contra proteínas propias citrulinadas aparecen años antes que cualquier síntoma de artritis. Las articulaciones son atacadas más tarde, cuando algún traumatismo independiente como una herida o infección induce un estado de inflamación articular y la activación de la PAD. En estas circunstancias, los linfocitos efectores y de memoria específicos para proteínas propias citrulinadas entran en el tejido articular inflamado y reaccionan a sus antígenos específicos. Tanto las acciones de los linfocitos

T efectores como el depósito de inmunocomplejos exacerban la inflamación y provocan los síntomas de la artritis reumatoide.

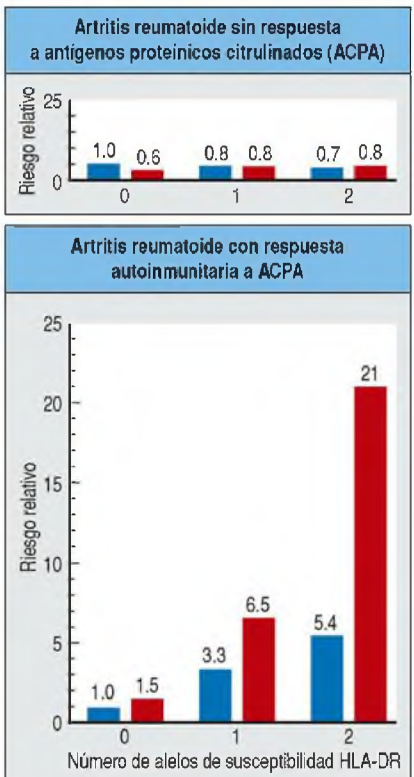


Figura 16-29 Los pacientes con artritis reumatoide forman dos grupos claramente distintos.

Recuadro superior: el riesgo relativo de desarrollar artritis reumatoide en la cual no se produce respuesta autoinmunitaria contra antígenos antiproteína citrulinada (ACPA) no se correlaciona con la presencia de alelos HLA-DRB1*04 "de susceptibilidad" ni con tabaquismo. Las columnas en rojo indican fumadores, y las columnas en azul, no fumadores. Las cifras arriba de cada columna son el riesgo relativo de enfermedad para ese grupo. Recuadro inferior: en contraste, el riesgo relativo de desarrollar artritis reumatoide en la cual se ha producido una respuesta autoinmunitaria contra ACPA aumenta por la presencia de alelos de susceptibilidad HLA-DRB1*04 y por tabaquismo. El riesgo más alto corresponde a los fumadores que tienen alguno de los dos alelos de susceptibilidad HLA-DRB1*04 (véase la figura 13-27). Estos datos son de una cohorte de pacientes suecos con artritis reumatoide. Datos cortesía de Lars Klareskog.

16-12 La enfermedad autoinmunitaria puede ser un efecto secundario adverso de una respuesta inmunitaria a la infección

En la sección anterior se vio el modo en que el daño tisular causado por el tabaquismo habitual dispone el escenario para una respuesta autoinmunitaria. De manera análoga, los patógenos también son factores ambientales que causan inflamación y daño tisular cuando inician una infección, todas las veces que invaden y desencadenan una respuesta inmunitaria. Casi para cada enfermedad autoinmunitaria existen observaciones clínicas que sugieren que la respuesta autoinmunitaria inicia en el contexto de la respuesta inmunitaria protectora que se establece contra el patógeno infeccioso. Para determinadas enfermedades la evidencia es irrefutable; para otras es correlativa, circunstancial o anecdótica.

La evidencia experimental de que la infección es necesaria para inducir autoinmunidad proviene de la experiencia de los inmunólogos en la inducción de enfermedad autoinmunitaria en animales al inyectarles tejidos, extractos tisulares o autoantígenos purificados. La inyección de estos preparados por sí sola no produce una respuesta autoinmunitaria. Sin embargo, cuando tales componentes propios se mezclan con productos microbianos que inducen inflamación en el sitio en que se inyectan, se produce autoinmunidad. En modelos de enfermedad autoinmunitaria espontánea, en los que no se requiere la manipulación de los animales para inducir enfermedad, la incidencia y gravedad de la enfermedad varían con las condiciones en que se alojan los animales y los microorganismos a los que están expuestos; en el caso de los humanos al parecer los efectos son similares. La incidencia de enfermedad autoinmunitaria en poblaciones humanas aumenta donde hay riqueza económica, desarrollo industrial y los modos cambiantes de vida que les siguen.

Un ejemplo sencillo y bien definido de una enfermedad autoinmunitaria que constituye un subproducto de la respuesta específica a la infección es la **fiebre reumática**. Ésta implica inflamación cardiaca, articular y renal, que puede ocurrir dos o tres semanas después de una infección faríngea por determinadas cepas de *Streptococcus pyogenes*. En el combate contra la infección bacteriana se producen anticuerpos específicos para componentes de la pared celular de *S. pyogenes*. Resulta que algunos de

estos anticuerpos reaccionan con epítopos presentes en el tejido cardiaco, articular y renal. Al unirse al corazón activan el complemento y generan una inflamación aguda y generalizada –la fiebre reumática– que en ocasiones causa insuficiencia cardiaca (figura 16-30). Tal parecido fortuito de antígenos del patógeno y el huésped se denomina **mimetismo molecular**. Este ejemplo muestra el modo en que las respuestas inmunitarias benéficas para la salud que controlan infecciones de manera exitosa pueden de manera inadvertida convertirse en autoinmunidades potencialmente letales. La fiebre reumática es una enfermedad autoinmunitaria transitoria; debido a la falta de ayuda de linfocitos T los autoantígenos no pueden continuar estimulando la síntesis de anticuerpo. Esta situación se presenta porque los linfocitos T CD4 que ayudaron en la respuesta antibacteriana no son estimulados por los autoantígenos. La incidencia de fiebre reumática ha disminuido en gran medida desde que la infección estreptocócica comenzó a tratarse con antibióticos adecuados.

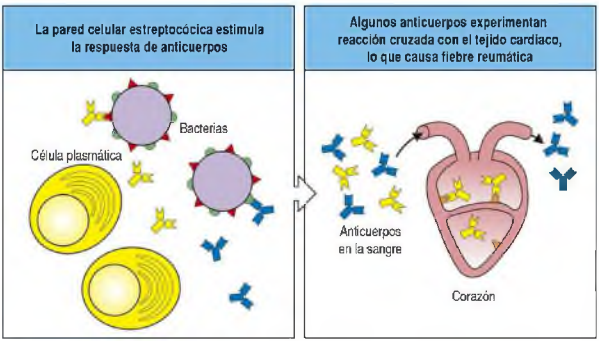


Figura 16-30 Los anticuerpos contra antígenos de la pared celular estreptocócica experimentan reacción cruzada con antígenos en el tejido cardiaco. La respuesta inmunitaria a las bacterias produce anticuerpos contra diversos epítopos de la superficie celular bacteriana. Algunos de estos anticuerpos (en amarillo) presentan reacción cruzada con el corazón, pero no así otros (en azul). Un epítopo en el corazón (en anaranjado) guarda semejanza estructural con un epítopo bacteriano (en rojo).

La naturaleza transitoria de la fiebre reumática subraya la necesidad de los

linfocitos T para la autoinmunidad crónica que caracteriza a la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias. La activación de linfocitos T sólo ocurre en presencia de inflamación, que es en sí instigada por infección. Por tanto, es factible que todas las reacciones autoinmunitarias destructivas tengan sus orígenes en una infección. Aunque está menos establecido que en el caso de la fiebre reumática, se ha propuesto la participación de infecciones bacterianas en el síndrome de Reiter y la artritis reactiva, dos de las enfermedades artríticas relacionadas con HLA-B27 (figura 16-31). Cuando de manera inadvertida algunas cohortes de personas se infectaron con la misma cepa de bacteria alimentaria tóxica, la frecuencia de enfermedad autoinmunitaria de desarrollo ulterior entre aquellos que portan HLA-B27 es mayor para el grupo infectado que para personas no infectadas que portan HLA-B27 en la población en su conjunto. El virus Coxsackie B, que infecta las células β del páncreas, se ha propuesto como inductor de la diabetes tipo 1. También es posible que la candidosis sea un importante inductor de autoinmunidad en la APECED (figura 16-6).

Relaciones entre infección y autoinmunidad

Infección	Asociación con HLA	Consecuencia
Streptococcus del grupo A	Desconocida	Fiebre reumática (carditis, poliartritis)
Chlamydia trachomatis	HLA-B27	Síndrome de Reiter (artritis)
Shigella flexneri, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*	HLA-B27	Artritis reactiva
Borrelia burgdorferi	HLA-DR2, DR4	Artritis crónica en la enfermedad de Lyme
Virus Coxsackie A, virus Coxsackie B, ecovirus, rubéola	HLA-DQ2, HLA-DQ8 DR4	Diabetes tipo 1

Figura 16-31 Infecciones relacionadas con el inicio de la autoinmunidad. La enfermedad de Lyme, una forma de artritis, es causada por la bacteria *Borrelia*, que se transmite de los roedores a los humanos por mordeduras de garrapatas del tipo a las mostradas en la página de entrada de este capítulo.

16-13 Factores ambientales no infecciosos influyen en el curso de las enfermedades autoinmunitarias

El hecho de que los individuos predispuestos desarrollen enfermedad con una frecuencia máxima de alrededor del 20% también pone de relieve la importancia de factores ambientales en la determinación de quién enfermará realmente. El hábito de fumar es un factor no genético que daña la mucosa de las vías respiratorias y exacerba muchas enfermedades. Todos los pacientes con síndrome de Goodpasture (véase la sección 16-1) desarrollan glomerulonefritis, pero sólo aquellos que fuman de forma habitual presentan también hemorragia pulmonar. En no fumadores las membranas basales de los alvéolos pulmonares son inaccesibles a los anticuerpos y en ellos no ocurre depósito de anticuerpos ni lesión tisular. Los alvéolos pulmonares de los fumadores ya están dañados por su exposición continua al humo del cigarrillo. Esta falta de integridad tisular ofrece a los anticuerpos circulantes acceso a las membranas basales, donde el depósito y la activación de complemento rompen vasos sanguíneos, causando hemorragia.

El traumatismo físico también puede dar acceso a sitios anatómicos, como la cámara anterior del ojo, a los que no tiene paso debido a las células del sistema inmunitario, y contienen autoantígenos a los que no están expuestos. Si un puñetazo en la cara rompe un ojo, proteínas únicas del ojo drenan de la cámara anterior hacia el ganglio linfático local y ahí inducen una respuesta autoinmunitaria. En ocasiones, esta respuesta provoca que se pierda la vista en ese ojo. Por desgracia, el ojo no dañado también se vuelve accesible a las células efectoras autoinmunitarias y a los anticuerpos que causan ceguera, a menos que se administre tratamiento. Este trastorno se denomina **oftalmia simpática** (figura 16-32). El hecho de que ambos ojos sean atacados demuestra que el privilegio inmunitario se debe a mecanismos que previenen la inducción de una respuesta inmunitaria, más que a una falta de acceso de células y moléculas efectoras una vez que han sido activadas. Para preservar la visión del paciente en el ojo no dañado es necesario extirpar el ojo dañado, lo cual impide el flujo ulterior de antígenos al ganglio linfático, y administrar fármacos inmunosupresores que interfieran con la respuesta inmunitaria en curso.

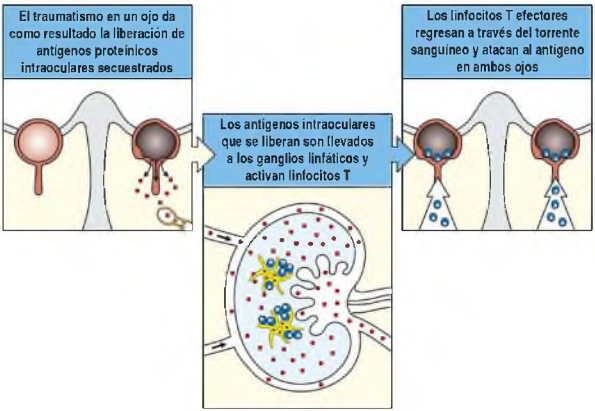


Figura 16-32 El traumatismo físico en un ojo inicia una reacción autoinmunitaria que puede causar la pérdida de la vista en ambos ojos.

16-14 La diabetes tipo 1 es causada por la destrucción selectiva de células productoras de insulina en el páncreas

El páncreas secreta insulina en respuesta a un aumento de la concentración sanguínea de glucosa después de una comida. Al unirse a receptores de superficie, la insulina estimula las células corporales para que capten glucosa y la incorporen en carbohidratos y grasas. La **diabetes tipo 1**, también llamada diabetes mellitus insulinodependiente (DMID) o diabetes mellitus de inicio juvenil, se debe a la destrucción autoinmunitaria selectiva de células productoras de insulina del páncreas. Dado que la insulina es un regulador importante del metabolismo celular, es esencial para el crecimiento y desarrollo normales de los niños. Los síntomas de la enfermedad suelen manifestarse en la niñez o la adolescencia, y avanzan con rapidez a coma y la muerte si no se tratan. La diabetes tipo 1 afecta principalmente poblaciones de origen europeo, en las cuales una persona de cada 300 está afectada. Esta distribución, y el impacto de la enfermedad en niños pequeños, han hecho de la diabetes tipo 1 un blanco importante de investigación en los países de Europa occidental, EUA y Australia. No es una coincidencia que la insulina fuera la primera proteína en que se determinara la secuencia completa de aminoácidos.

Dispersos en el tejido exocrino del páncreas se encuentran los **islotes de Langerhans**, pequeños cúmulos de células endocrinas que producen las hormonas insulina, glucagón y somatostatina. El páncreas contiene alrededor de medio millón de islotes, cada uno consistente en unos pocos cientos de células. Cada célula de los islotes está programada para producir una sola hormona: las células α producen glucagón, las células β insulina, y las células δ somatostatina. En pacientes con diabetes tipo 1 se producen respuestas de anticuerpos y linfocitos T contra la insulina, ácido glutámico descarboxilasa y otras proteínas especializadas de la célula β pancreática. Aún no se sabe cuál de estas respuestas causa la enfermedad. Se cree que los linfocitos T CD8 específicos para algunos antígenos peptídicos exclusivos de las células β median la destrucción de células β, reduciendo de modo gradual el número de células secretoras de insulina. Los islotes individuales se infiltran sucesivamente de linfocitos, un proceso llamado **insulitis**. Las células β representan alrededor de dos tercios de las células de los islotes; al morir, la arquitectura del islote degenera. Una persona sana tiene alrededor de 108 células β, que aportan una capacidad de

producir insulina mucho mayor que la que el cuerpo necesita. Este exceso, y la lentitud de la destrucción de células β, significan que los síntomas de la enfermedad no se manifiestan sino hasta años después del inicio de la respuesta autoinmunitaria. La enfermedad inicia cuando hay células β insuficientes para aportar la insulina que se requiere para controlar la concentración sanguínea de glucosa (figura 16-33). Para pacientes con diabetes tipo 1, el tratamiento habitual es una inyección diaria de insulina humana sintética.

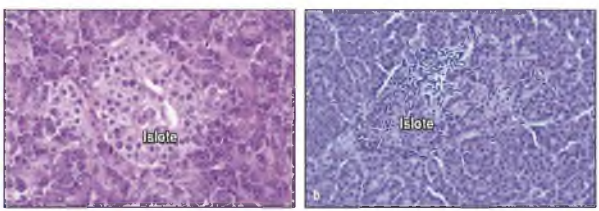


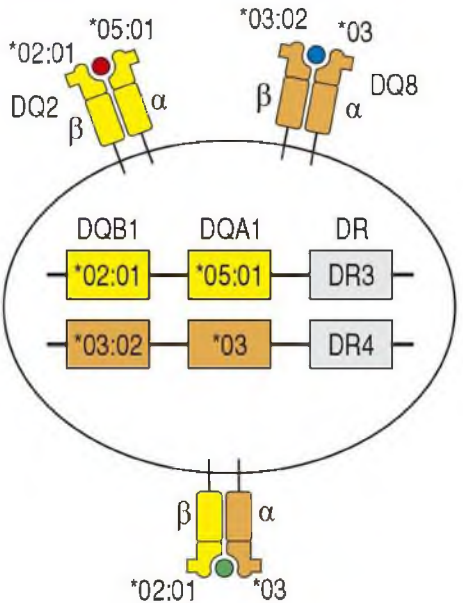
Figura 16-33 Comparación de cortes histológicos del páncreas de una persona sana y de un paciente con diabetes tipo 1. El recuadro **a** es la micrografía del corte de un páncreas humano sano, con un único islote (la zona de tinción clara bien delimitada en el centro). El islote está formado por células productoras de hormonas, incluidas las células β, que producen insulina. El recuadro **b** es la micrografía de un islote pancreático de un paciente con inicio agudo de diabetes tipo 1. Los islotes presentan insulitis, una infiltración de linfocitos desde la periferia del islote hacia el centro. Los linfocitos son los cúmulos de células con núcleos de tinción oscura. Ambos cortes están teñidos con hematoxilina y eosina; amplificación x 250. Microfotografías cortesía de G. Klöppel.

16-15 Las combinaciones de alotipos HLA clase II confieren susceptibilidad y resistencia a la diabetes tipo 1

Los polimorfismos de HLA-DQ y HLA-DR se relacionan con susceptibilidad y resistencia a la diabetes tipo 1. Los efectos de los alotipos DQ son más fuertes y modificados por los alotipos DR. Varios alotipos HLA-DQ tienen asociaciones con la diabetes tipo 1, mientras que la influencia de HLA-DR se limita a HLA-DR4. En el capítulo 5 se vio que las cadenas α y β de HLA-DQ son tanto polimórficas como codificadas por genes vecinos. De este modo, en un individuo heterocigoto, en teoría las moléculas HLA-DQ pueden formarse por la combinación de cadenas α y β codificadas por el mismo haplotipo o por la cadena α de un haplotipo y la cadena β del otro, o ambas cosas. Sin embargo, en la práctica existe una asociación preferencial de las cadenas α y β codificadas por el mismo haplotipo, de modo que comprendan la mayoría, aunque no todas, las moléculas HLA-DQ. Debido a esto, el nombre de los alotipos HLA-DQ –por ejemplo HLA-DQ2– se refiere específicamente a la proteína formada por la combinación de cadenas α y β codificadas en el mismo haplotipo.

Los haplotipos HLA caucásicos comunes que codifican el alotipo DQ2 o el DQ8 confieren susceptibilidad a la diabetes tipo 1. Sin embargo, los individuos heterocigotos que portan estos dos últimos haplotipos son mucho más susceptibles a la enfermedad que quienes tienen sólo uno de ellos. Este incremento en la susceptibilidad se debe a un heterodímero HLA-DQ novedoso, que sólo se ensambla en individuos heterocigotos y consta de la cadena α de DQ8, DQA1*03 y la cadena β de HLA-DQ2, DQB1*0201 (figura 16-34). En europeos del norte esta combinación de cadenas α y β nunca se codifica por genes en el mismo haplotipo HLA, por lo cual sólo puede producirse en heterocigotos. En contraste, algunos haplotipos HLA de África tienen el alelo DQA1*03 emparejado con el alelo *DQB1*02:01* en el mismo haplotipo y estos haplotipos confieren una susceptibilidad similar a la diabetes tipo 1 que la combinación de los haplotipos DQ2 y DQ8 en caucásicos. Los alotipos DQ4 y DQ9 también confieren susceptibilidad a la diabetes tipo 1, pero en menor grado que DQ2 o DQ8.

Las personas heterocigotas para DQ2 y DQ8 son las más susceptibles a la diabetes tipo 1



El heterodímero específico para heterocigosidad guarda fuerte correlación con la susceptibilidad a la diabetes

Figura 16-34 Los individuos heterocigotos para determinados haplotipos HLA son más susceptibles a la diabetes que los homocigotos. El caso que se ilustra aquí tiene dos haplotipos HLA que se asocian de manera independiente con susceptibilidad a la diabetes tipo 1. El haplotipo DR3 contiene genes DQ que codifican la cadena DQα*0501 y la cadena DQβ*0201, el haplotipo DR4 contiene genes que codifican la cadena DQα*03 y la cadena DQβ*0302. Las dos cadenas α y las dos cadenas β producidas en las células de esta persona pueden asociarse en distintas combinaciones para formar cuatro isoformas DQ distintas, de las cuales tres (las mostradas en la figura) se relacionan con susceptibilidad a la diabetes. El heterodímero DQ que se vincula con la máxima susceptibilidad es el que comprende la cadena DQα*03 producida a partir del haplotipo DR4 y la cadena DQβ*0201 producida a partir del haplotipo DR3. Este heterodímero sólo puede generarse en individuos heterocigotos DR3/DR4, mientras que los dos heterodímeros con asociación patológica más débil también se producen en individuos homocigotos: los heterodímeros de las cadenas DQα*0501 y DQβ*0201 (llamadas la molécula DQ2) en los homocigotos para el haplotipo DR3 y los heterodímeros de las cadenas DQα*03 y DQβ*0302 (llamadas la molécula DQ8) en los homocigotos para el haplotipo DR4. Por tanto, el heterocigoto es más susceptible a la enfermedad que cualquiera de los homocigotos. Como regla general, la heterocigosidad da mayor aptitud que la homocigosidad, pero en esta situación se cumple lo contrario.

La susceptibilidad a la enfermedad conferida por el heterodímero DQA1*03: DQB1*0201 es influida fuertemente por la presencia del alotipo DR4, que está en desequilibrio de enlace con DQ8. Para HLA-DR, sólo la cadena β es polimórfica, lo cual simplifica sus asociaciones patológicas comparadas con las de HLA-DQ. Como se vio en el caso de la artritis reumatoide, DR4 consta de múltiples subunidades que difieren entre sí por unas pocas sustituciones de aminoácidos en la cadena β (véase la sección 16-11). Como se observa en la figura 16-35, sustituciones de aminoácidos individuales pueden determinar si un subtipo DR4 confiere susceptibilidad a la diabetes tipo 1 o protección contra ella. En poblaciones caucásicas, el alotipo DQ8 (*DQB1*0302*, *DQA*03*) se revela como un fuerte factor de susceptibilidad debido a su desequilibrio de enlace con subtipos de DR4 que favorecen la susceptibilidad, mientras que en la población china se relaciona poco con susceptibilidad a la enfermedad porque está en desequilibrio de enlace con subtipos de DR4 que favorecen la resistencia.

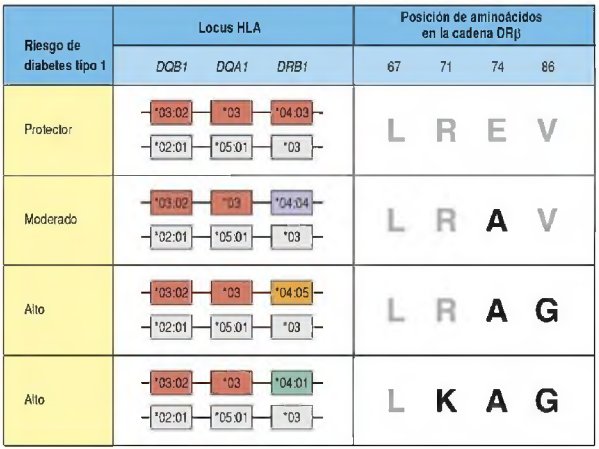


Figura 16-35. Los subtipos de HLA-DR4 modifican la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 conferida por el heterodímero DQα*03:DQβ*0201. Los recuadros de la extrema izquierda muestran el riesgo de diabetes tipo 1 para individuos que tienen las combinaciones de haplotipos que se enumeran en la columna adyacente. Todos estos individuos son heterocigotos para los haplotipos DR3 y DR4 y producen el heterodímero DQα*03:DQβ*02:01. Estas personas tienen diferentes alelos DRB1*04, como lo indican los rectángulos de diferentes colores. Las sustituciones de aminoácidos que distinguen las diferentes cadenas DRβ*04 se muestran a la derecha. El aminoácido más común en cada posición se indica en gris; los menos comunes se resaltan en negro. El subtipo HLA-DR4 relacionado modifica el riesgo de diabetes tipo 1 conferido por DQα*03:DQβ*02:01 en formas cualitativas y cuantitativas.

El alotipo DQ6 confiere intensa resistencia a la diabetes tipo 1. En individuos heterocigotos que tienen DQ6 combinado con un segundo alotipo DQ que confiere susceptibilidad, la protección aportada por DQ6 es dominante. En consecuencia, las personas que tienen DQ6 rara vez desarrollan diabetes tipo 1. Este tipo de dominancia aún está por describirse en otras enfermedades autoinmunitarias. Puede ser una característica exclusiva de la diabetes tipo 1, o quizá refleje el hecho de que ésta es la enfermedad autoinmunitaria más estudiada. El alotipo DQ7 también se vincula con una débil resistencia, que en heterocigotos no es dominante sobre los alotipos de susceptibilidad.

Por medio de la combinación de haplotipos maternos y paternos en los genes HLA- DQ y HLA-DR, se produce una diversidad de genotipos humanos que van desde la resistencia a la susceptibilidad en su contribución a la predisposición genética hasta la diabetes tipo 1.

16-16 La enfermedad celiaca es una hipersensibilidad a los alimentos que tiene mucho en común con la enfermedad autoinmunitaria

La enfermedad celiaca es una enfermedad inflamatoria de la mucosa intestinal para la cual la interacción entre los factores genéticos y ambientales se entiende con cierto detalle. "Celiaco" significa perteneciente a la cavidad abdominal y se deriva de la palabra griega que significa "hueco". La enfermedad afecta hasta al 20% de los caucásicos y se debe a una respuesta inmunitaria a las proteínas del gluten de la harina de trigo y las proteínas relacionadas del centeno y la cebada, todas las cuales son componentes importantes de la dieta occidental. Los linfocitos T CD4 que responden a los péptidos derivados del gluten en los tejidos linfoides relacionados con el intestino activan a los macrófagos tisulares, que secretan citocinas proinflamatorias que producen inflamación y daño tisular en el intestino delgado. Con un consumo persistente de gluten, la inflamación se vuelve crónica y a la larga causa atrofia de las vellosidades intestinales, absorción deficiente de nutrientes y diarrea (figura 16-36). Los niños con la enfermedad presentan fallas en su crecimiento y los adultos se muestran anémicos, deprimidos y susceptibles a otras enfermedades, lo que incluye cáncer intestinal. Una vez que se diagnostica, la enfermedad puede detenerse mediante el cumplimiento estricto de una dieta libre de gluten, llevando a la recuperación completa de la función y morfología normales de la mucosa intestinal. Sin embargo, la enfermedad se reanuda siempre que se consumen alimentos que contienen gluten. Está bastante claro que el principal factor ambiental que determina el inicio de la enfermedad celiaca es el gluten de la dieta. Por este motivo, el trastorno también se conoce como enteropatía sensible al gluten. La caracterización de la respuesta inmunitaria que causa la enfermedad celiaca muestra que es mucho más frecuente con las respuestas autoinmunitarias en las enfermedades examinadas en este capítulo (figura 16-37). La principal diferencia es que la entidad ambiental que desencadena la enfermedad celiaca –el gluten- se conoce, en tanto ese no es el caso para las enfermedades autoinmunitarias. En este contexto de ignorancia, la enfermedad celiaca proporciona una guía informativa, sino es que un precedente.

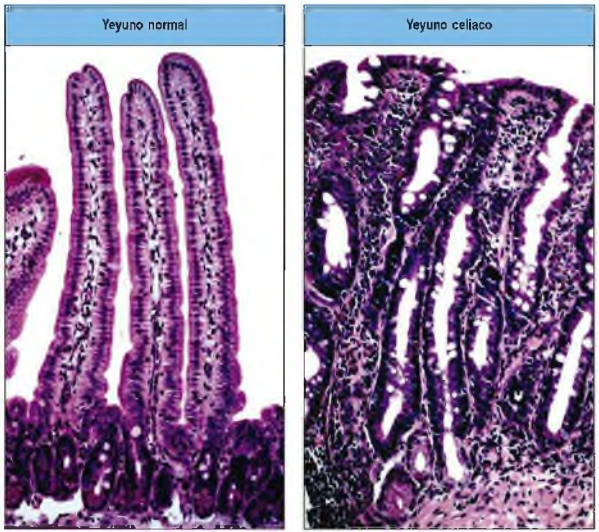


Figura 16-36 Comparación de mucosa intestinal sana y celiaca. Izquierda: la superficie del intestino delgado normal está plegada en vellosidades similares a dedos, que proporcionan una extensa superficie para la absorción de nutrientes. Derecha: en la enfermedad celiaca, la inflamación y la respuesta inmunitaria dañan a las vellosidades. Hay un mayor número de linfocitos en la capa epitelial y una mayor división celular en las criptas subyacentes para producir nuevas células epiteliales. Hay mayores números de linfocitos en la capa epitelial y un aumento en los linfocitos **T CD4** efectores, plasmocitos y macrófagos en la lámina propia. El daño a las vellosidades disminuye la capacidad de la persona para utilizar los alimentos y puede causar absorción deficiente y diarrea, que ponen en peligro la vida. Fotografía derecha cortesía de Allan Mowat.

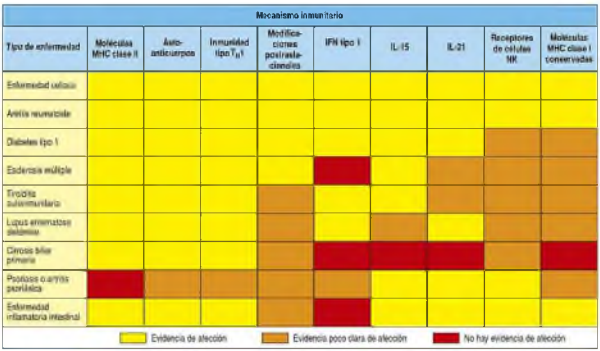


Figura 16-37 Características compartidas de los mecanismos inmunitarios que provocan enfermedad celiaca y enfermedades autoinmunitarias.

16-17 La enfermedad celiaca es causada por la destrucción selectiva de las células epiteliales intestinales

La predisposición genética a la enfermedad celiaca es fuerte, como se muestra por una concordancia de 75% entre gemelos monocigotos. HLA-DQ representa 50% de la predisposición genética y 39 genes no MHC representan un 14% ulterior. Muchos de estos genes también se relacionan con las enfermedades autoinmunitarias. Una mayoría (alrededor del 80%) de las personas con enfermedad celiaca tienen el alotipo DQ2 y la mayoría del resto tiene DQ8. Estos son los mismos alotipos DQ que predisponen a la diabetes tipo 1 (véase la sección 16-15). Alrededor del 90% de los pacientes con enfermedad celiaca tienen la molécula DQ2 que comprende la cadena β DQB1*02 y la cadena α DQA1*05, y la mayoría del resto tiene la forma común de DQ8, que comprende DQB1*03 y DQA1*03. El riesgo relativo de susceptibilidad a la enfermedad celiaca varía de acuerdo con el genotipo HLA específico (figura 16-38).

DQ2		DQ8		Riesgo relativo de enfermedad celiaca
DQB1*02	DQA1*05	DQB1*03	DQA1*03	
+	+	+	+	Alto
+ +	+			Alto
		+	+	Medio
+	+			Medio
+ +				Medio
+				Bajo
	+			Muy bajo
				Muy bajo

Figura 16-38 Comparación de genotipos y riesgo de enfermedad celiaca. Aquí se muestra cómo varias combinaciones de dos cadenas DQα y dos cadenas DQβ resultan en genotipos con un rango de riesgo relativo para enfermedad celiaca.

En la enfermedad celiaca, la repuesta autoinmunitaria se dirige de forma

concreta a las células epiteliales intestinales. Estas células son atacadas y destruidas, pero la membrana basal permanece intacta y no hay ulceraciones del tejido. Los linfocitos T_H1 CD4 infiltran la lámina propia en respuesta a los péptidos derivados de gluten presentados por los alotipos DQ2 o DQ8 y secretan citocinas que organizan la respuesta inflamatoria. Estas son células que presentan péptidos derivados de gluten y plasmocitos que secretan anticuerpos IgA antitransglutaminasa. Cantidades inusualmente elevadas de linfocitos CD8 citotóxicos infiltran el epitelio. Estas poblaciones de células son indetectables en el tejido intestinal de las personas sin el trastorno; ni se encuentran en el tejido intestinal de los pacientes que han adoptado una dieta libre de gluten y ya no tienen los síntomas de la enfermedad.

El gluten da a la masa del pan sus propiedades elásticas y adherentes y abarca dos familias de proteínas ricas en glutamina y prolina –las gluteninas y las gliadinas. En los individuos celiacos hay linfocitos T que reconocen los péptidos derivados de glutenina y gliadina presentados por HLA-DQ. Las modificaciones químicas que tienen lugar en el intestino son las que distinguen a estos epítopos peptídicos. Ciertos residuos de glutamina en las proteínas del trigo se convierten a glutamato por el tejido enzimático humano transglutaminasa. Estos cambios, que confieren cargas negativas adicionales a los péptidos, permiten que éstos se unan a los bolsillos de unión con carga positiva de los alotipos DQ2 y DQ8. Los péptidos modificados de gluten en la enfermedad celiaca son análogos a los péptidos citrulinados en la artritis reumatoide (véase la sección 16-11). Los linfocitos T dirigidos contra los epítopos contenidos en un fragmento del residuo 33 de gliadina excepcionalmente rico en prolina son importantes instigadores de la enfermedad en algunos pacientes. Este fragmento resiste la proteólisis, tanto por las enzimas digestivas extracelulares como por las proteasas intracelulares del procesamiento de antígeno, y establece una fuerte unión a la transglutaminasa tisular. Después de que la transglutaminasa ha convertido ciertos residuos de glutamina a glutamato, el fragmento del residuo 33 se une a HLA-DQ y activa los linfocitos T efectores inflamatorios (figura 16-39). Al unirse a HLA-DQ en diferentes registros, el fragmento presenta epítopos distintivos a diferentes clonas de linfocitos T; tienen un efecto sinergista para iniciar la respuesta inmunitaria que causa la enfermedad. Una vez que ha iniciado la respuesta inflamatoria, es exacerbada por una producción cada vez mayor de transglutaminasa y de los antígenos peptídicos

reconocidos por los linfocitos T causales de enfermedad.

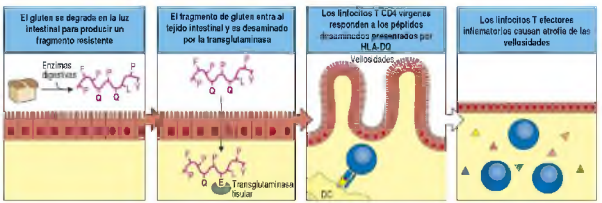


Figura 16-39 El mecanismo de la enfermedad celiaca. En la enfermedad celiaca, la inflamación del intestino delgado es causada por una respuesta de linfocitos T CD4. Los linfocitos T son específicos para péptidos derivados de gluten que se han desaminado por transaminasas tisulares y presentados por moléculas HLA-DQ8 o HLA-DQ2. Sólo se muestra parte del epítopo peptídico. DC, célula dendrítica.

Todos los pacientes con enfermedad celiaca producen autoanticuerpos IgG o IgA específicos para transglutaminasa tisular. La presencia de estos anticuerpos es diagnóstica para la enfermedad, que se confirma mediante una biopsia del intestino delgado. La tipificación de HLA-DQ también puede ser informativa en el diagnóstico, debido a que los pacientes que carecen de DQ2 o DQ8 no tienen enfermedad celiaca pero tienen otro trastorno intestinal. La mayoría de los celiacos también elaboran anticuerpos anti-gliadina. Es probable que estos anticuerpos sean el producto de los linfocitos B que expresan inmunoglobulinas de superficie que unen e internalizan complejos de glutaminasa y un fragmento de gliadina en las moléculas HLA-DQ, y después presentan fragmentos modificados de gliadina en las moléculas HLA-DQ a los linfocitos T.

Aunque se encuentran linfocitos T específicos de gluten en el intestino de los pacientes celiacos pero no en los controles sanos, los linfocitos T de sangre periférica tanto de pacientes como de controles contienen células que responden al gluten en un cultivo. A diferencia de los linfocitos T relacionados con enfermedad del intestino, los linfocitos T específicos de gluten de la sangre periférica reconocen un rango más amplio de péptidos de glutenina y gliadina. Estos péptidos también se presentan en un rango más amplio de isoformas HLA clase II y no necesariamente son modificados por transglutaminasa. La comparación destaca la importancia

de estudiar los mecanismos causales de enfermedad en los tejidos afectados por la misma.

Dado que las enfermedades tipo celiaco no suelen surgir del consumo de arroz y otros productos básicos de poblaciones no caucásicas, la enfermedad es prácticamente específica de caucásicos. Pero aunque el pan es un producto básico para casi todos los caucásicos, y alrededor del 30% de ellos tiene el alotipo DQ2, sólo 0.5–1% sufren enfermedad celiaca. Por tanto, otros factores además del gluten deben contribuir a la enfermedad. Aunque el índice de concordancia para enfermedad celiaca en gemelos monocigotos es elevado, en cifras cercanas al 75%, la discordancia del 25% también apunta a factores ambientales adicionales que preparan el escenario para que el gluten desencadene una respuesta inflamatoria de linfocitos T.

Infecciones repetidas con rotavirus se han relacionado con un inicio en la infancia temprana de la enfermedad celiaca y los adultos que reciben tratamiento con IFN-γ para hepatitis al parecer tienen más probabilidades de desarrollar enfermedad celiaca. En estas circunstancias, los anticuerpos o linfocitos T de memoria que surgen de una infección pueden presentar una reacción cruzada con epítopos de gluten e inician una respuesta inmunitaria causal de enfermedad. Entre 1985 y 1996 hubo una epidemia de enfermedad celiaca entre niños suecos en quienes la incidencia aumentó cuatro veces. Esto se atribuyó a los cambios en la alimentación del lactante, introduciendo el gluten en la dieta en un momento posterior, cuando los lactantes ya no estaban protegidos por la IgA materna. La explicación es que los lactantes expuestos al gluten de los alimentos de forma temprana y en presencia de IgA materna se vuelven tolerantes al gluten, en tanto que los lactantes expuestos más tarde y en ausencia de IgA materna tienen mayores probabilidades de responder al gluten como si fuera un patógeno infeccioso.

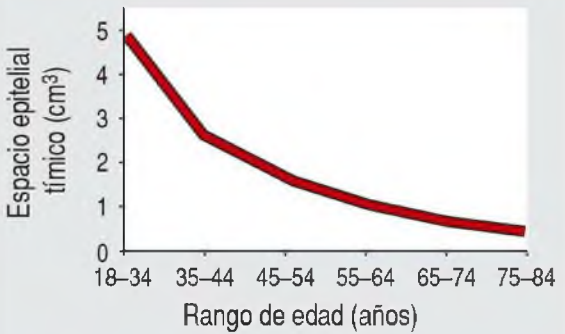
Nuestra especie han existido por unos 180,000 años y la mayoría del tiempo el gluten no fue una parte significativa de cualquier dieta humana. Sólo con la adopción de la agricultura hace alrededor de 16,000 años fue que se contó con cereales disponibles en cantidades considerables para poder hornear pan. Así, para los sistemas inmunitarios de la mucosa en humanos, el gluten se debió percibir como una proteína completamente extraña a la que no estaban acostumbrados. La existencia, prevalencia y aumento de la enfermedad celiaca 16,000 años después indica que los sistemas inmunitarios humanos aún no se han acostumbrado por completo al gluten.

16-18 La senescencia del timo y de la población de linfocitos T puede contribuir a la autoinmunidad

El mantenimiento de la tolerancia de linfocitos T a lo propio es esencial para prevenir una enfermedad autoinmunitaria. Una pregunta importante aún sin respuesta es cómo resulta afectado esto por la degradación gradual del timo, la fuente de todos los linfocitos T. La reorganización del timo humano comienza poco después del nacimiento. Aunque el tamaño del órgano permanece constante, ocurre un decremento constante en la parte del tejido dedicada a la producción de linfocitos T vírgenes, que al principio es sustituido por tejido que contiene linfocitos T maduros y luego por grasa. Hacia los 50 años de edad la capacidad de producir nuevos linfocitos T se reduce al 20% de lo que se tenía al nacer, y hacia los 70 años es nula (véase la figura 7-4, p. 179). Por su naturaleza, las poblaciones de linfocitos T son dinámicas: para la supervivencia de estas células es necesario que se dividan de manera periódica, y se estima que cada día se sustituye alrededor del 1% de los linfocitos T del organismo. Cuando el timo ya no puede satisfacer la necesidad de linfocitos T vírgenes, el sistema inmunitario lo compensa expandiendo las poblaciones de clonas existentes de linfocitos T y cambiando las propiedades de algunos linfocitos T para que se hagan más resistentes a la apoptosis. Dos características de este último tipo de linfocitos T son la falta de CD28 y la expresión de KIR y otros receptores que suelen relacionarse más con las células NK.

La artritis reumatoide se observa más entre personas de 50 años de edad o mayores. Con la edad hay una correlación inversa entre la incidencia de artritis reumatoide y la capacidad de elaboración de linfocitos T del timo (figura 16-40). Los linfocitos T de los pacientes con artritis reumatoide tienen receptores antigénicos con alrededor de un décimo de la diversidad de los propios de las personas sanas de la misma edad. En su sangre y sus articulaciones afectadas pueden encontrarse grandes clonas expandidas de linfocitos T CD4 que carecen de CD28 y expresan receptores de células NK, notablemente el receptor activador KIR2DS2. Aunque estas células son insensibles a la coestimulación, no son anérgicas y pueden activarse mediante KIR2DS2 para producir grandes cantidades de IFN-γ. Se sospecha que estos linfocitos T CD4 altamente inflamatorios contribuyen a la artritis reumatoide. Por tanto, en pacientes con esta enfermedad, al parecer la población de linfocitos T ha envejecido de manera prematura.

Correlación entre la involución del timo y la incidencia de artritis reumatoide



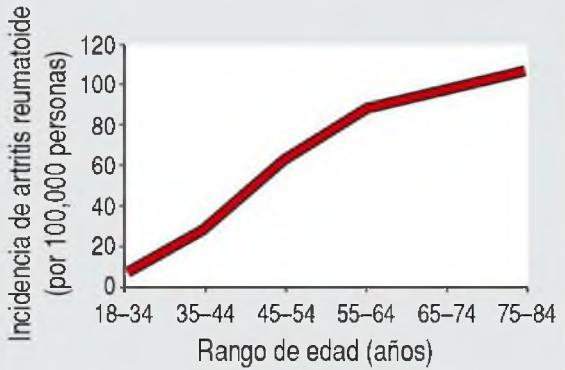


Figura 16-40 Correlación entre la involución del timo y la artritis reumatoide. Con la edad ocurre una correlación inversa entre una menor capacidad del timo para elaborar nuevos linfocitos T y la mayor incidencia de artritis reumatoide. Datos cortesía de C.M. Weyand and J.J. Goronzy.

16-19 Enfermedades autoinflamatorias de la inmunidad innata

Hasta el momento en este capítulo hemos considerado enfermedades que alteran los tejidos, causadas por los anticuerpos o linfocitos T efectores de la respuesta inmunitaria adaptativa. Con un conocimiento cada vez mayor sobre la inmunidad innata y los avances en el análisis genético, se ha comenzado a estudiar a detalle otra clase de enfermedades que alteran los tejidos. Estas enfermedades, que no implican anticuerpos o linfocitos T efectores, se caracterizan por brotes crónicos o recurrentes de inflamación sistémica medida por células de la inmunidad innata. Para distinguir estas enfermedades de las autoinmunitarias, se les denomina enfermedades autoinflamatorias. Al igual que las alteraciones autoinmunitarias, las autoinflamatorias tienden a presentarse en familias y ser más prevalentes en algunas poblaciones y regiones geográficas que otras. Estas observaciones indican un componente genético prevalente en ciertas poblaciones y regiones geográficas.

Los análisis genéticos han identificado 12 genes relacionados con varias enfermedades autoinflamatorias (figura 16-41). Un ejemplo de este trabajo ha sido el estudio de la fiebre mediterránea familiar (FMF), una enfermedad frecuente en poblaciones del Medio Oriente. Hasta la tercera parte de la población puede ser portadora de las variantes autosómicas recesivas del gen *MEFV* que causa la enfermedad. La FMF suele iniciar en la infancia, incluso en el periodo neonatal, y se caracteriza por episodios de fiebre que duran de 1 a 3 días. También es diagnóstico de la FMF un exantema cutáneo elevado y rojizo en el pie, tobillo y pantorrilla, que se conoce como eritema erisipeloide. Las grandes cantidades de amiloide A en suero producido en la respuesta de fase aguda puede conducir al depósito de fragmentos amiloides en órganos vitales, que se acumulan con el tiempo y pueden afectar su función. También ocurre artritis transitoria durante el curso de un episodio de fiebre. El estrés, las inmunizaciones o algún traumatismo puede iniciar las crisis.

Enfermedad	Proteína	Dominante (D)/recesivo (R)	Exantema cutáneo	Artritis	Otro
Fiebre mediterránea familiar	Pirina	R	+	+	Amiloidosis SAA

Receptor de TNF relacionado con síndrome periódico	Receptor de TNF 1, (CD120a)	D	+	+	Amiloidosis SAA
Síndrome hiper-IgD	Cinasa de mevalonato	R	+	+	Afección de ganglios linfáticos
Síndrome autoinflamatorio frío familiar 1	NLRP3 (criopirina)	D	+	+	Inflamación ocular
Síndrome de Blau	NOD2	D	+	+	Inflamación ocular
Síndrome de Majeed	Lipina-2	R	+	+	Osteomielitis
Síndrome autoinflamatorio frío familiar 2	NLRP12	D	+	+	Inicio en la infancia temprana
Deficiencia del agonista del receptor de IL-1	Agonista del receptor IL-1	R	+	+	Afección de ganglios linfáticos
Artritis piógena, pioderma gangrenoso y síndrome de acné	Proteína de unión CD2 1	D	+	+	Inicio en la infancia temprana
Enterocolitis de inicio temprano (síndrome inflamatorio intestinal)	Receptor de IL-10 a Receptor de IL-10 b	R	+	-	Inicio en la infancia temprana
Contracturas articulares, atrofia muscular, anemia macrocítica y síndrome de lipodistrofia inducida por paniculitis	Subunidad de proteasoma b5i	R	+	+	Crónico

Figura 16-41 Enfermedades autoinflamatorias que se han relacionado con mutación y variación de genes que contribuyen a la inmunidad innata y la inflamación.

El gen *MEFV* codifica una proteína llamada pirina. Ésta es un componente de un inflamosoma que es diferente del que contiene NLRP3 (también llamado criopirina (véase figura 3-11, p. 56) pero tiene una función similar para amplificar la producción de IL-1β. Se han encontrado más de 200 variantes del gen *MEFV* que tienen muchas posiciones diferentes en la secuencia proteínica. Estas variantes pueden cambiar y expandir la función de la pirina, además de causar pérdida de función. Aunque estos estudios apenas han iniciado, la evidencia indica que *MEFV* es un gen altamente polimórfico que diversifica la función de pirina en poblaciones humanas, además de producir algunas combinaciones de sustituciones que predisponen a enfermedad autoinflamatoria.

Varios genes relacionados con enfermedades autoinflamatorias codifican proteínas que participan en la producción, amplificación y regulación de

IL-1β (véase la figura 16-41). Esto incluye genes que codifican NLRP3 y proteína de unión CD2 1, ambos componentes de inflamosomas, así como el antagonista del receptor IL-1. Dada la función central de IL-1β en la inmunidad innata (véase la sección 3-6) y el beneficio de la diversidad en la respuesta inmunitaria, sería sorprendente si este aspecto de la inmunidad innatano no fuese funcionalmente diverso dentro de la población humana.

La FMF es un ejemplo de fiebre periódica. Otras fiebres periódicas se distinguen por la duración del episodio de fiebre, así como por los tipos de exantemas cutáneos y artritis que causan. El estudio intensivo de las enfermedades autoinmunitarias inflamatorias apenas está empezando y en diez años quizás se consideren como numerosas y diversas, al igual que las enfermedades autoinmunitarias.

Resumen del capítulo 16

Este capítulo y los dos capítulos anteriores abarcan tres situaciones diferentes en que el sistema inmunitario actúa de forma poco útil, que provoca enfermedad y hace que el cuerpo humano no esté sano. Esto se produce al dirigir las células y moléculas de la inmunidad adaptativa a los antígenos que no representan una amenaza para la salud humana. Las enfermedades que se analizan en el capítulo 14 son las alergias a las plantas innocuas y a las proteínas animales en el ambiente, a los alimentos que consumimos y a sustancias químicas, como las que se encuentran en los fármacos que tomamos para mejorar nuestra salud. Las respuestas examinadas en el capítulo 15 son aquellas que corresponden a las transfusiones sanguíneas y a los trasplantes de tejido que se aplican como tratamiento para personas que de otro modo morirían, por pérdida de sangre, insuficiencia orgánica o cáncer. Este capítulo analiza las enfermedades autoinmunitarias crónicas causadas por la activación de los linfocitos T y B que reconocen componentes normales del cuerpo humano saludable. Aunque existe una considerable diversidad clínica en las enfermedades autoinmunitarias, enfermedad alérgica y tejidos trasplantados, los mecanismos subyacentes se limitan a cuatro tipos básicos que corresponden a las cuatro reacciones de hipersensibilidad clásicas originalmente definidas por los alergólogos.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I son alergias mediadas por IgE que no tienen una reacción equivalente a un trasplante o a una enfermedad autoinmunitaria. La urticaria crónica, el rechazo hiperagudo al trasplante y la anemia hemolítica autoinmunitaria son ejemplos de reacciones de hipersensibilidad tipo II, que son causadas por la unión de IgG a los antígenos en las membranas plasmáticas, tejidos conjuntivos y otras superficies. La enfermedad del suero, el rechazo crónico al trasplante y el lupus eritematoso sistémico son ejemplos de reacciones de hipersensibilidad tipo III y son causadas por el depósito de complejos de antígeno soluble:anticuerpos en las paredes de los vasos sanguíneos. La alergia al zumaque venenoso, rechazo agudo al trasplante y diabetes tipo 1 son todos ejemplos de las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV y son mediadas por linfocitos T efectores (figura 16-42). La sorprendente diversidad en las manifestaciones clínicas de las enfermedades autoinmunitarias no es una función de la respuesta autoinmunitaria, sino de las células y los tejidos atacados, el efecto del ataque sobre su función

fisiológica y cómo impacta al cuerpo como un todo. En los países ricos e industrializados, la incidencia tanto de enfermedad autoinmunitaria como de alergia ha aumentado en décadas recientes y se han observado tendencias similares en países en desarrollo a medida que aumentan su capacidad económica y se industrializan, adoptando un estilo de vida más occidental.

Reacción de hipersensibilidad	Alergia	Trasplante	Autoinmunidad
Tipo I	Cacahuate	-	-
Tipo II	Urticaria crónica	Rechazo hiperagudo	Anemia hemolítica autoinmunitaria
Tipo III	Enfermedad del suero	Rechazo crónico	Lupus eritematoso sistémico
Tipo IV	Hiedra venenosa	Rechazo agudo	Diabetes tipo 1

Figura 16-42 Comparación de alergia, trasplante y autoinmunidad. Las enfermedades alérgicas, las enfermedades que surgen de los trasplantes y las enfermedades autoinmunitarias se relacionan todas con mecanismos efectores que corresponden a las reacciones de hipersensibilidad tipo II, III y IV. Única a la enfermedad alérgica es la reacción de hipersensibilidad tipo I, mediada por IgE.

Algunas enfermedades autoinmunitarias son causadas por una respuesta que se dirige a un órgano, tejido o tipo celular particular en una forma muy específica. Otras, en contraste, son enfermedades sistémicas que consisten en una respuesta inmunitaria amplia dirigida contra componentes comunes a todos los tipos de células humanas. Las enfermedades autoinmunitarias son fracasos de la inmunidad adaptativa y de los mecanismos centrales y periféricos que elaboran poblaciones de linfocitos B y linfocitos T tolerantes a lo propio. El hecho que una gran mayoría de las personas nunca sufra de una enfermedad autoinmunitaria demuestra el rigor de los mecanismos selectivos y supresores de la tolerancia. Para confirmar este postulado se cuenta con la variedad e intensidad de las enfermedades autoinmunitarias que afectan a los pacientes con inmunodeficiencia, que carecen de linfocitos T CD4 regulatorios o tienen una selección negativa alterada de linfocitos T autorreactivos en el timo. La tolerancia de los

linfocitos T es la puerta de entrada de la autoinmunidad debido a que se refuerza con más rigor que la tolerancia de linfocitos B. Así, el primer paso necesario para desarrollar una respuesta autoinmunitaria consiste en que una clona de los linfocitos T activados reconozca a un autoantígeno. La forma en que esto ocurre es incierta, pero es probable que se realice de forma inadvertida como un producto secundario de la respuesta inmunitaria a la infección. En el ambiente inflamatorio y rico en citocinas que acompaña a la infección, la presentación de autoantígenos por las moléculas MHC aumenta, y los requerimientos para la activación de linfocitos T se relajan. En esta situación, algunos autopéptidos que se presentan en una concentración baja que pasa sin detectar por los linfocitos T pueden alcanzar de forma inadvertida un nivel de presentación que estimula a una clona de linfocitos T. Las relaciones genéticas de polimorfismo HLA clase I y II con la enfermedad autoinmunitaria refleja el papel fundamental que tiene el romper la tolerancia de los linfocitos T para iniciar una respuesta autoinmunitaria. El hecho que las relaciones HLA clase II superen a las relaciones HLA clase I indica que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias comienzan por un linfocito T CD4 autorreactivo.

Las enfermedades autoinmunitarias son enfermedades multifactoriales complicadas que surgen a través de una combinación de factores genéticos, del desarrollo y ambientales. Alrededor de la mitad de la predisposición genética se determina por el tipo HLA y la otra mitad consiste de contribuciones menores de muchos otros genes del sistema inmunitario. Incluso para los genes HLA, las correlaciones con la susceptibilidad a enfermedades son débiles en términos absolutos, de modo que la mayoría de las personas con un tipo HLA predisponente no desarrolla la enfermedad y no todos los pacientes con la enfermedad tienen el tipo HLA relacionado. Lo mismo se aplica para los factores ambientales que afectan a la enfermedad autoinmunitaria; estos elementos son aquellos que dañan la integridad de los tejidos humanos y estimulan el sistema inmunitario adaptativo. Incluyen los traumatismos, sustancias químicas, irradiación, tabaquismo y ciertos alimentos, todos los cuales también pueden ir acompañados de alguna forma de infección. El identificar las infecciones que desencadenan las enfermedades autoinmunitarias es inherentemente difícil, primero porque las infecciones se resuelven con éxito y rara vez se registran y segundo porque el inicio de los síntomas de enfermedad ocurren años a décadas después del fenómeno que

desencadenó la respuesta autoinmunitaria.

El hecho que las enfermedades autoinmunitarias tarden tanto en surgir quizás refleje el origen modesto de la respuesta con una o unas cuantas clonas T, y la resistencia del cuerpo humano al daño que causan. La evidencia de lo anterior es que muchas enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por episodios de enfermedad aguda que van intercalados con periodos de recuperación. Debido a que la tolerancia de los linfocitos B es inherentemente fácil de violar, los linfocitos T autorreactivos que rompen la tolerancia de manera inmediata son capaces de activar a los linfocitos B vírgenes autorreactivos para convertirse en plasmocitos que secretan autoanticuerpos. La sinergia entre los linfocitos B y T permiten que la amplitud de la respuesta aumente por diseminación de epítopos. A medida que la respuesta autoinmunitaria adquiere fuerza y comienza a dañar los tejidos, se desarrolla un estado de inflamación crónica. En estas circunstancias, hay una mayor pérdida de tolerancia, reclutamiento de linfocitos B y T autorreactivos adicionales, y expansión de la respuesta autoinmunitaria a un mayor rango de autoantígenos, que pueden incluir DNA, RNA y nucleoproteínas.

Un reto importante para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias es que el paciente suele buscar atención médica sólo cuando los efectos destructivos de la autoinmunidad están en una etapa avanzada y cuando la respuesta autoinmunitaria inicial se ha expandido y diversificado. Cuando se tenga un mejor conocimiento de los mecanismos que operan en las enfermedades autoinmunitarias humanas será posible identificar a los pacientes en etapas más tempranas de la enfermedad, cuando el daño tisular es limitado y la respuesta autoinmunitaria se define de modo más limitado; deberá ser más fácil controlar la respuesta sin recurrir a inmunosupresión inespecífica.

Una categoría recién definida de padecimientos son las enfermedades autoinflamatorias, que son causadas por la falta de regulación de la inmunidad innata y la respuesta inflamatoria. Por debajo de estas condiciones se encuentran mutaciones o polimorfismo génico, en especial de los genes que participan en la producción de IL-1.

Preguntas

16-1 Identifique el par que no corresponde.

a. Esclerosis múltiple: desmielinización en el sistema nervioso central
b. Enfermedad de Graves: anticuerpos del antagonista del receptor
c. Miastenia grave: tratamiento con piridostigmina
d. Enfermedad de Hashimoto: tejidos linfoides ectópicos
e. Distrofia ectodérmica: anormalidades del pelo, dientes y uñas
f. Desregulación autoinmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía y síndrome ligado a X: requiere trasplante de células madre hematopoyéticas
g. Casi todas las enfermedades autoinmunitarias: relaciones de complejo HLA

16-2 Todos los siguientes se relacionan con los tejidos linfoides ectópicos, excepto _____.

a. Se forman por un proceso conocido como neogénesis linfoide
b. Son una característica distintiva de la enfermedad de Hashimoto
c. Están encapsulados y contienen linfáticos
d. Se parecen y funcionan como tejidos linfoides secundarios
e. También se les denomina órganos linfoides terciarios

16-3 Todos los siguientes describen mecanismos que influyen sobre la toleracia a los autoantígenos excepto _____.

a. Inducción de anergia en la circulación periférica de linfocitos T y B
b. Inducción de expresión de proteínas específicas de tejidos en el timo
c. Exclusión de linfocitos T y B de los tejidos protegidos por el privilegio inmunológico
d. Selección negativa de linfocitos B en la médula ósea
e. Selección negativa de linfocitos T en la circulación periférica
f. Inmunosupresión por T_{reg}

16-4 Cuando alelos particulares de diferentes genes polimórficosse encuentran en haplotipos HLA a frecuencias mayores de lo esperado, esto se conoce como _____.

a. Propagación de epítopos
b. Desequilibrio de enlace

c. Imitación molecular
d. Autotolerancia
e. Desviación antigénica

16-5
A. ¿Cuál es la explicación para clasificar las enfermedades autoinmunitarias como tipos II, III y IV? Especificar.
B. En esta clasificación, ¿por qué no hay enfermedad autoinmunitaria tipo I?

16-6 De la lista que se presenta a continuación, identifique qué enfermedad no está mediada por anticuerpos que se unen a y alteran la función normal de los receptores de superficie celular.
a. Diabetes resistente a la insulina
b. Síndrome de Goodpasture
c. Enfermedad de Graves
d. Hipoglucemia
e. Miastenia grave

16-7 Empareje la enfermedad autoinmunitaria en la columna A con su causa en la columna B.

Columna A	**Columna B**
a. APECED	1. Pérdida de receptores de acetilcolina
b. Enfermedad de Graves	2. Pérdida de la función FoxP3
c. IPEX	3. Pérdida de función de AIRE
d. Pénfigo vulgar	4. Pérdida de la integridad cutánea
e. Miastenia grave	5. Sobreproducción de hormonas tiroideas

16-8 _____ es el proceso que afecta la generación de anticuerpos a una parte de la molécula antigénica, pero con el tiempo los anticuerpos producidos se unen a diferentes partes de la misma molécula.

a. Desequilibrio de enlace
b. Autoinmunidad sistémica
c. Propagación de epítopo intramolecular
d. Propagación de epítopo intermolecular
e. Neogénesis linfoide

16-9 Identifique el par que no corresponde.
a. Síndrome de Reiter: Coxsackievirus B
b. Artritis reumatoide: proteínas citrulinadas
c. Oftalmia simpática: traumatismo físico
d. Fiebre reumática: imitación molecular
e. Síndrome de Goodpasture: hemorragia pulmonar

16-10 Todos los siguientes son enunciados correctos sobre la diabetes tipo 1 excepto _____. (Elija todos los que apliquen.)
a. La insulina es producida por las células β en los islotes de Langerhans, en tanto que el glucagón es producido por las células δ
b. En pacientes con diabetes tipo 1, hay linfocitos B y linfocitos T que portan receptores para proteínas especializadas del páncreas
c. Los heterodímeros DZA1*03:DQB1*02:01 confieren una mayor susceptibilidad a la diabetes tipo 1 y esto tiene una fuerte influencia del alotipo DR4
d. DQ6 confiere una fuerte resistencia a la diabetes tipo 1 incluso en heterocigotos que poseen un segundo alotipo DQ que confiere susceptibilidad
e. Debido a las diferencias en el equilibrio del enlace que implica a los alotipos DR4 y DR8, los caucásicos son menos susceptibles a la diabetes tipo 1 que los chinos

16-11 Todos los siguientes enunciados relacionados con la enfermedad celiaca son verdaderos, excepto _____.
a. La enfermedad celiaca es causada por una respuesta inmunitaria a las gluteninas y gliadinas que se encuentran en el trigo, arroz, cebada y centeno
b. Hay un índice de concordancia muy elevado para enfermedad celiaca en gemelos monocigotos, de alrededor del 75%
c. Todos los pacientes con enfermedad celiaca elaboran autoanticuerpos

específicos para transglutaminasa tisular
d. La enfermedad celiaca no se desarrolla en individuos que carecen de los alotipos DQ2 y DQ8
e. El inicio temprano de la enfermedad celiaca en niños se ha relacionado con una infección repetida por rotavirus

16-12 Todos los siguientes se relacionan con una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad autoinmunitaria, excepto _____.
a. Modificación de péptidos por desaminación o citrulinación
b. Involución tímica relacionada con la edad
c. Tabaquismo
d. Posesión de alotipos HLA particulares
e. Cambio de isotipo a IgE influenciado por linfocitos T autorreactivos
f. Tener un gemelo idéntico que tiene una enfermedad autoinmunitaria

16-13 La función primaria del factor de transcripción AIRE es _____.
a. Facilitar la apoptosis de los linfocitos B autorreactivos en la médula ósea
b. Activar la expresión de las proteínas específicas de tejidos en el timo
c. Activar los linfocitos T regulatorios
d. Inducir un estado de falta de respuesta en los linfocitos T autorreactivos
e. Participar en eventos de expresión génica requeridos para la selección positiva del repertorio de linfocitos T en desarrollo

16-14
A. En general, ¿qué genes se ha encontrado que se correlacionan mejor con la susceptibilidad o resistencia a enfermedades autoinmunitarias? (No especificar genes o enfermedades individuales.)
B. ¿Qué hipótesis general se ha propuesto para explicar esta relación?

16-15 Miguel Martín, de 10 años de edad, fue llevado al médico hace 12 meses porque presentaba un exantema petequial y antecedentes de sangrado nasal (epistaxis). Se encontró púrpura y petequia en la mucosa oral, las extremidades, la cara y el tronco. Las pruebas de sangre revelaron un recuento plaquetario de sólo 10×10^9/l (rango normal 150–350 $\times 10^9$/l); todos los demás datos de laboratorio fueron prácticamente normales. Un

diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunitaria aguda (ITP) fue respaldado por cifras elevadas de megacariocitos en el aspirado de médula ósea y anticuerpos antiplaquetarios en el suero. Después de un tratamiento exitoso inicial con prednisona, Miguel regresó al médico la semana anterior con un exantema petequial en el cuerpo, epistaxis que requirió tapones nasales, hematuria macroscópica y múltiples hematomas en la parte anterior de la pantorrilla. Su recuento plaquetario fue de 9×10^9/l. Se administró IVIG a 1 g/kg como una infusión única en combinación con prednisona. Sus cifras de plaquetas aumentaron a 28×10^9/l después de 24 horas, a 64×10^9/l después de 48 horas y a 130×10^9/l después de 72 horas. Todas las siguientes son funciones relacionadas con IVIG excepto

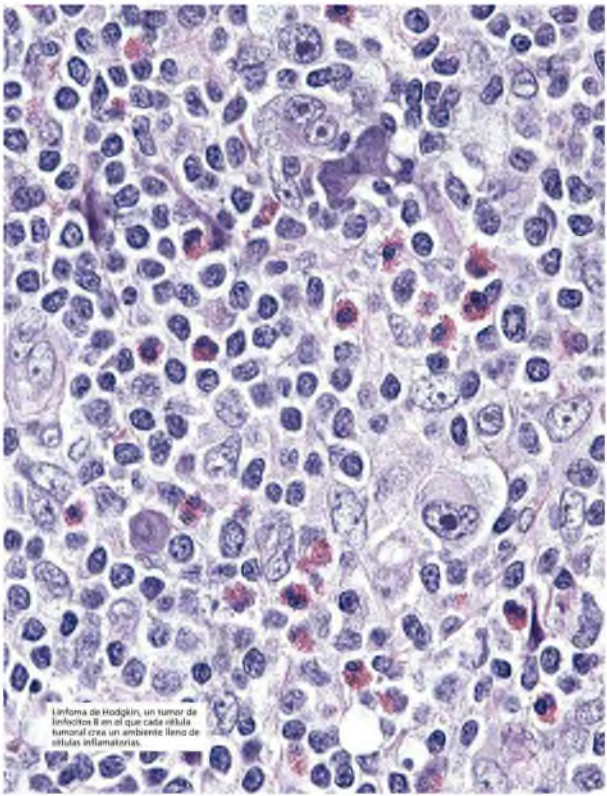
_____.

a. Bloqueo de receptores Fc en los macrófagos en el sistema reticuloendotelial, en especial el bazo
b. Neutralización de anticuerpos antiidiotípicos
c. Atenuación de la activación del complemento
d. Aumento de FcRn con el efecto de prolongar la vida media de IgG en el tratamiento con IVIG
e. Provisión de anticuerpos anti-BAFF que conduce a una menor supervivencia y muerte prematura de los linfocitos B

16-16 Carlos Pérez, de 19 años de edad, se presentó con su médico familiar con antecedentes de dos meses de aumento en la sudación, insomnio, pérdida de peso, palpitaciones y aumento en el tamaño de su glándula tiroides. Presentaba temblores en la mano y un pulso en reposo de 140/minuto. Su médico indicó pruebas de función tiroidea que incluyeron tiroxina libre (T_4), triyodotironina (T_3), hormona estimulante de la tiroides (TSH) y anticuerpos del receptor de anti-TSH. Las concentraciones de T_3 y T_4 libre se vieron significativamente elevadas por encima del rango normal, en tanto que sus concentraciones de TSH estuvieron por debajo del rango normal. La prueba de anticuerpos confirmó la presencia de anticuerpos del receptor anti-TSH en suero. Se estableció un diagnóstico de enfermedad de Graves. Se le trató con el fármaco antitiroideo (ATD) carbimazol para controlar su trastorno autoinmunitario. No se consideraron la cirugía o la ablación con yodo radiactivo debido a su respuesta favorable al ATD. ¿Cuál de los siguientes enunciados explica porqué los pacientes con enfermedad de Graves tienen concentraciones bajas de TSH a pesar de

los diversos síntomas que son consistentes con hipertiroidismo?

a. Los anticuerpos dirigidos contra el receptor TSH en la hipófisis suprimen directamente la producción de TSH, pero las hormonas tiroideas no están afectadas
b. En la enfermedad de Graves, la producción excesiva y la secreción de tiroglobulina no yodada media la inhibición de la función hipofisaria
c. El exceso de T3 y T4 libre estimula la atrofia del tejido folicular tiroideo, que a su vez altera el asa de retroalimentación negativa para la producción de TSH
d. En la enfermedad de Graves la glándula tiroidea no es estimulada por TSH, sino por anticuerpos agonistas dirigidos contra el receptor TSH
e. Los anticuerpos dirigidos contra el receptor TSH inhiben la función de la glándula tiroidea, que resulta en una menor secreción de TSH de la glándula tiroidea



Linfoma de Hodgkin, un tumor de linfocitos B en el que cada célula tumoral crea un ambiente lleno de células inflamatorias.

Capítulo 17

El cáncer y sus interacciones con el sistema inmunitario

Se agrupa bajo el nombre colectivo de cáncer a un grupo diverso de enfermedades potencialmente letales provocadas por una proliferación celular invasiva anormal. Causa alrededor del 20% de las muertes en los países industrializados; a nivel mundial, cada año se registran unos 14 millones de casos nuevos de cáncer, y la mitad de estas personas morirán a causa del trastorno. El cáncer es en gran medida una enfermedad de personas mayores –la mediana de edad para el cáncer es de 70 años–, y en las sociedades industrializadas, en las que tanto la expectativa de vida como la edad promedio de la población van en aumento, también lo hace el temor al cáncer.

La transformación de una célula normal en una cancerosa consiste en un proceso largo. Implica la acumulación de varias mutaciones independientes, que de manera individual han escapado a los mecanismos de seguridad intrínsecos de la célula que reparan el DNA mutado y hacen que las células con comportamiento anormal mueran por apoptosis. Las células cancerosas se parecen a las infectadas por virus en que sus procesos internos han sido perturbados, y de hecho algunos cánceres son causados por infección viral. El sistema inmunitario es capaz de identificar, controlar y eliminar células cancerosas utilizando las mismas células y moléculas que se emplean contra las células infectadas por virus. La mayoría de los cánceres son eliminados por el sistema inmunitario antes de que sean detectables o de que causen algún síntoma. Sólo una minoría de ellos supera al sistema inmunitario y avanzan hasta causar las enfermedades tan temidas.

Al tratar el cáncer, los médicos recurren a la cirugía, radiación y fármacos citotóxicos, lo que en ocasiones recibe el nombre de “corte, quema y envenenamiento”. Aunque estos tratamientos causan la remisión o la curación en algunos pacientes, a menudo son limitados por la eliminación incompleta de las células cancerosas y los efectos adversos del tratamiento. Hoy día, menos del 10% de los pacientes con cáncer de colon metastásico pueden esperar sobrevivir más de cinco años a partir del diagnóstico, y en el caso del cáncer pancreático el pronóstico es del 5%.

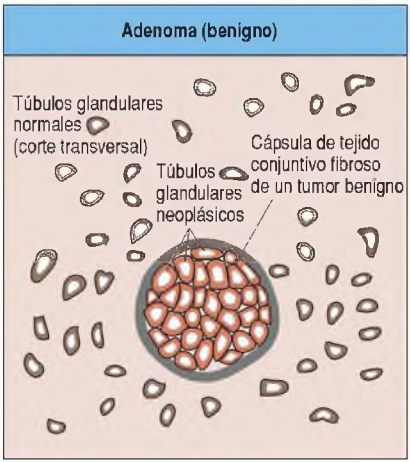
En contraste, un 85% de los pacientes diagnosticados y tratados para cáncer mamario en etapa 1 sobreviven por al menos 10 años. Durante más de un siglo, los inmunólogos especializados en el cáncer han tratado de manipular el sistema inmunitario de los pacientes para incrementar las terapias comunes. Aunque las nuevas ideas para incrementar la inmunidad anticancerosa suelen funcionar en alguna medida en modelos animales, el desarrollo de inmunoterapias de uso sistemático útiles para el cáncer humano aún está en una fase incipiente. Una mejor comprensión de los mecanismos por los cuales se inicia y mantiene una inmunorrespuesta contra un cáncer ha llevado a varias iniciativas promisorias. En este capítulo se consideran primero los procesos por los cuales se producen los cánceres. Después se examinan las respuestas inmunitarias contra ellos, y por último se abordan los modos en que se manipula y estimula el sistema inmunitario para que produzca respuestas más intensas y específicas contra las células cancerosas.

17-1 El cáncer resulta de mutaciones que provocan proliferación celular descontrolada

El mantenimiento del cuerpo humano implica la división celular continua para reponer células gastadas, reparar el tejido dañado y establecer una respuesta inmunitaria contra patógenos invasores. Se estima que durante la vida de una persona ocurren unas 10^{16} divisiones celulares. Un preparativo esencial para la división celular es la duplicación del DNA, que produce dos copias idénticas del genoma diploide. Aunque las enzimas que duplican el DNA son en extremo precisas y utilizan mecanismos de corrección de errores, aún así éstos ocurren. Otros cambios en el DNA se deben a daño químico que escapa a la maquinaria de reparación del DNA.

Los cambios en el DNA se denominan **mutaciones**. Entre ellos se incluyen la sustitución, inserción y deleción (eliminación) de nucleótidos, recombinación entre diferentes miembros de una familia génica, y reordenamientos cromosómicos. Las mutaciones en la línea germinal –óvulos y espermatozoides– generan la variación que permite a la especie humana diversificarse y evolucionar. En promedio, la línea germinal de un niño porta 60 mutaciones que no están presentes en el genoma de ninguno de los padres. En contraste, las mutaciones en las células somáticas afectan sólo al individuo en que ocurren. La mayoría de las mutaciones somáticas nunca se advierten porque sus efectos, de ocurrir, se manifiestan en una sola célula. Sin embargo, ciertas mutaciones anulan los controles normales de la división y la supervivencia celulares. Cuando esto ocurre, la célula mutante prolifera para formar una población creciente de células mutantes que termina por alterar el funcionamiento fisiológico normal, causando las enfermedades que de manera colectiva se denominan cáncer.

Los términos **tumor**, que significa hinchazón, y **neoplasia**, que significa nuevo crecimiento, se utilizan como sinónimos para describir tejidos en los cuales las células se multiplican de manera anormal. La rama de la medicina que trata los tumores se denomina **oncología**, donde el prefijo *onco* proviene del vocablo griego que significa hinchazón, *ogkos*. No todos los tumores son malignos: los **tumores benignos**, como las verrugas, son encapsulados, localizados y limitados en tamaño; en cambio, los **tumores malignos** pueden aumentar de tamaño de forma continua al atravesar láminas basales e invadir tejidos adyacentes (**figura 17-1**).


Adenoma (benigno)
Túbulos glandulares normales (corte transversal)
Túbulos glandulares neoplásicos
Cápsula de tejido conjuntivo fibroso de un tumor benigno

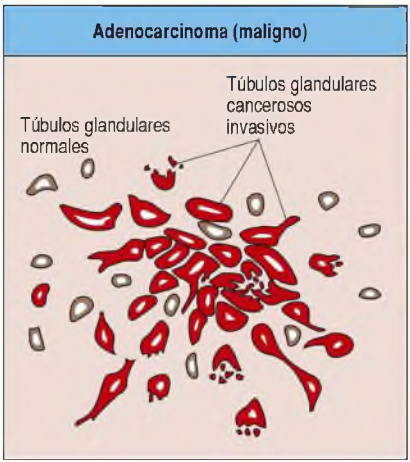

Adenocarcinoma (maligno)
Túbulos glandulares normales
Túbulos glandulares cancerosos invasivos

Figura 17-1 Pueden surgir tumores benignos y malignos del mismo tipo de tejido. El diagrama ilustra tumores mamarios. Adenoma es el nombre general dado a un tumor benigno de tejido glandular; los tumores malignos de tejidos glandulares se denominan adenocarcinomas.

La palabra latina **cáncer**, que significa un mal que se propaga a la manera de un cangrejo, se emplea para describir las enfermedades causadas por tumores malignos. Además de propagarse localmente desde su sitio de origen, las células cancerosas pueden ser llevadas por la linfa o sangre a sitios distantes, donde inician nuevos focos de proliferación cancerosa. Este modo de propagación recibe el nombre de **metástasis**, donde el sitio de origen se denomina tumor primario y los sitios de propagación se llaman tumores secundarios. El cáncer se origina más a menudo en sitios que realizan activamente la división celular y por tanto tienen mayores probabilidades de acumular mutaciones como resultado de errores en la duplicación del DNA. Entre estos tejidos se incluyen los recubrimientos epiteliales de tubo digestivo, vías urogenitales y glándulas mamarias (**figura 17-2**). Los cánceres de células epiteliales se conocen como **carcinomas**; los de otros tipos celulares se denominan **sarcomas**. Los cánceres de células del sistema inmunitario se llaman **leucemias** cuando afectan células circulantes, **linfomas** cuando son tumores linfáticos sólidos, y **mielomas** si implican la médula ósea (véase la sección 6-16).

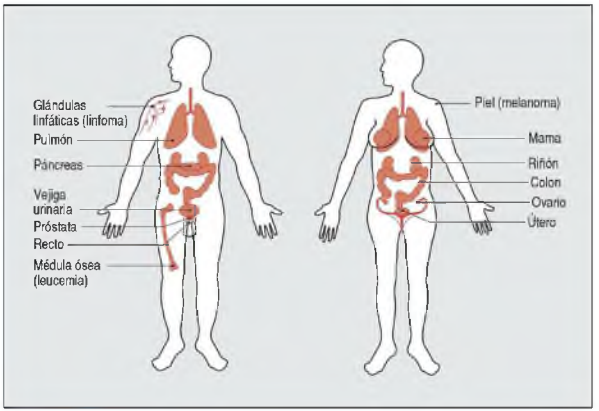


Figura 17-2 Tejidos que dan origen a los cánceres más comunes en Estados Unidos. Por sencillez, no se muestran en ambas figuras los tejidos comunes a varones y mujeres.

17-2 Un cáncer se origina en una célula individual que ha acumulado múltiples mutaciones

Las mejores defensas contra el cáncer se encuentran dentro de cada célula del cuerpo y no en las células especializadas del sistema inmunitario. La integridad del organismo depende en tal grado de una división celular bien controlada, que en la evolución han surgido muchos mecanismos para asegurarlo. Entre ellos se incluyen la reparación de ciertos tipos de daños del DNA, así como mecanismos que impiden la supervivencia y división de células con DNA muy dañado. En consecuencia, el control de la división celular nunca depende de la actividad de una sola proteína, y una célula no puede hacerse cancerosa por la mutación de un solo gen. Para que una célula dé origen a un cáncer, primero debe acumular múltiples mutaciones, y éstas deben ocurrir en genes dedicados al control de la multiplicación y la supervivencia celulares. Cuando una célula se hace capaz de generar un cáncer se dice que ha experimentado una **transformación maligna**.

Existen dos clases principales de genes que, si mutan o se expresan de manera errónea, contribuyen a la transformación maligna. Los **protooncogenes** son genes que contribuyen a los procesos normales de división celular que tienen lugar cada día en el cuerpo humano. Se han identificado más de 100 protooncogenes humanos; codifican factores de crecimiento y sus receptores, y también proteínas que participan en la transducción de señales y transcripción génica. Las formas mutantes de protooncogenes que contribuyen a la transformación maligna se denominan **oncogenes**.

La segunda clase de genes implicados en la transformación celular es la de los **genes supresores tumorales**, porque en su estado funcional normal codifican proteínas que evitan la proliferación indeseable de células mutantes. Un ejemplo es el gen supresor tumoral que codifica a la proteína *p53*. Esta proteína se expresa en respuesta al daño del DNA y hace que la célula dañada muera por apoptosis. La pérdida del gen que codifica *p53* o las mutaciones que interfieren en su función protectora son las mutaciones más frecuentes en los cánceres del ser humano. Más del 50% de los casos de cáncer en personas tienen una mutación en *p53*, lo cual revela su importancia para proteger el cuerpo contra el cáncer. De hecho, *p53* pudo haber surgido como una defensa celular interna contra el cáncer.

Se ha estimado que una célula debe acumular al menos cinco o seis mutaciones independientes antes de que pueda tornarse cancerosa. El número real depende del tipo celular y de los genes específicos en que ocurren las mutaciones (**figura 17-3**). Debido a la manera aleatoria en que ocurren las mutaciones, la combinación de lesiones genéticas en cada cáncer es única.

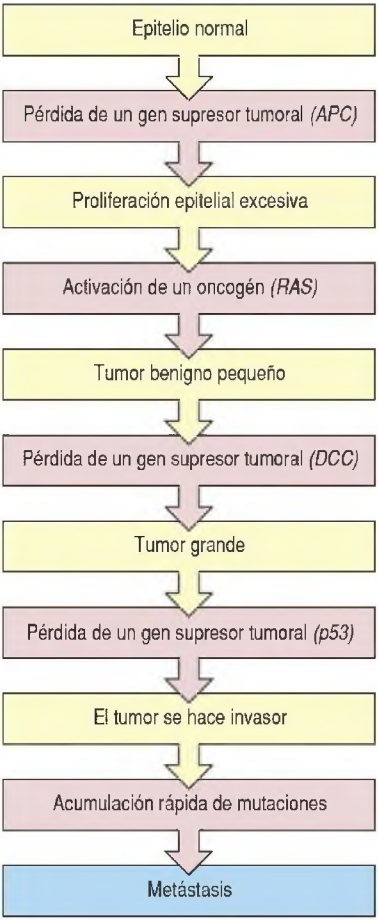

Epitelio normal
Pérdida de un gen supresor tumoral (APC)
Proliferación epitelial excesiva
Activación de un oncogén (RAS)
Tumor benigno pequeño
Pérdida de un gen supresor tumoral (DCC)
Tumor grande
Pérdida de un gen supresor tumoral (p53)
El tumor se hace invasor
Acumulación rápida de mutaciones
Metástasis

Figura 17-3 Serie típica de mutaciones adquiridas por una célula mientras progresa a su transformación maligna. Se ilustra el desarrollo de cáncer colorrectal por mutaciones sucesivas en diferentes genes. Se indican los cambios morfológicos que acompañan a cada cambio. *RAS* es un oncogén; *APC*, *DCC* y *p53* son genes supresores tumorales. Ambas copias de un gen supresor tumoral deben estar mutadas para contribuir a la transformación maligna, de modo que aquí ocurren siete mutaciones. Éstas por lo general se acumularían a lo largo de un periodo de 10 a 20 años o más. Después de la transformación maligna, las células tumorales acumulan rápidamente más mutaciones. Algunas de ellas contribuyen a hacer las células más invasivas, pero se cree que otras son una consecuencia, más que una causa, de que la célula se haga cancerosa. Con la mutación ulterior, el tumor se hace genéticamente heterogéneo. La selección natural favorece aquellas células que se dividen más rápido y son más invasoras.

La baja frecuencia de mutación, junto con el requisito de múltiples mutaciones, significa que inevitablemente cada cáncer surge de una sola célula que ha experimentado transformación maligna. Esto explica por qué en los órganos pares, como los pulmones, el cáncer, en su inicio, afecta sólo a uno de ellos. En el transcurso de la vida, las células de una persona acumulan mutaciones, y la probabilidad de que una célula en algún lugar del cuerpo tenga la combinación correcta de mutaciones para causar un cáncer aumenta de manera no lineal. Por ello, la incidencia de cáncer aumenta con la edad, y los cánceres son en gran medida enfermedades de personas mayores.

17-3 La exposición a agentes químicos, radiación y virus facilita el desarrollo de cáncer

Pese a lo antes dicho, el cáncer no es una consecuencia inevitable del envejecimiento. La mayoría de las personas nunca sufren de cáncer, ni siquiera a edad avanzada. Esto revela la existencia de factores genéticos y ambientales que influyen en el riesgo de desarrollarlo. Entre los factores genéticos se incluyen la presencia de mutación de la línea germinal en una copia de un gen supresor tumoral. Tal mutación en el gen que codifica *p53* es la causa subyacente del síndrome de Lu- Fraumeni, un trastorno en el cual existe una predisposición inusual a múltiples cánceres que ocurren a una edad relativamente temprana. Esto ocurre porque se requiere una sola mutación nueva, en la copia sana de *p53,* para anular el funcionamiento de *p53*. En otras personas sólo son necesarias dos nuevas mutaciones, en ambas copias de *p53*.

De mayor importancia para la población en su conjunto son los factores ambientales que aumentan el número de mutaciones sufridas por el organismo. Los agentes químicos y físicos que dañan el DNA de tal modo que inducen aumento de la tasa de mutación se denominan **mutágenos**. Muchos mutágenos conocidos pueden incrementar el riesgo de cáncer y se denominan **carcinógenos** (o cancerígenos). Las personas que se han sometido a una exposición intensa o prolongada a los agentes carcinógenos (incluidas determinadas sustancias, radiación ultravioleta y otras formas de radiación) tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer que quienes no se han expuesto. Resulta muy notable la mayor frecuencia de cáncer pulmonar entre personas que fuman cigarrillos.

Los carcinógenos químicos tienden a causar mutaciones debidas a sustituciones de un solo nucleótido en el DNA. En cambio, la radiación tiende a producir formas más gruesas de daño como roturas del DNA, formación de enlaces cruzados entre nucleótidos, recombinación anormal, y transposiciones cromosómicas. La radiación liberada por las bombas atómicas que explotaron en Hiroshima y Nagasaki en 1945 elevó la incidencia de leucemia en quienes sobrevivieron a los efectos agudos de las explosiones. Menos notoria pero más generalizada es la creciente incidencia de cáncer de piel causada por la exposición excesiva a la radiación ultravioleta del sol con motivos de trabajo, diversión o moda. Sin embargo, pese al temor al cáncer en los países desarrollados y los bien conocidos factores de riesgo, las personas en esas mismas sociedades aún

realizan de manera deliberada actividades que saben que aumentan la probabilidad de desarrollar cáncer años más tarde.

Determinados virus también tienen el potencial de transformar las células, y alrededor del 15% de los cánceres del ser humano se vinculan con virus (**figura 17-4**), que se denominan **virus oncógenos**. Los virus oncógenos conocidos que afectan a las personas son virus de DNA, excepto por el retrovirus de RNA HTLV-1, que se relaciona con la leucemia de linfocitos T del adulto.

Virus relacionados con cánceres del ser humano		
Virus	**Tumores relacionados**	**Regiones de alta incidencia**
Virus de DNA		
Virus del papiloma (muchas cepas distintas)	Verrugas (benignas) Carcinoma cervicouterino	Todo el mundo Todo el mundo
Virus de la hepatitis B	Cáncer hepático (carcinoma hepatocelular)	Sudeste de Asia África tropical
Virus de Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt (cáncer de linfocitos B) Carcinoma nasofaríngeo Enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B	África occidental Papúa Nueva Guinea Sur de China Groenlandia (inuit) Personas inmunosuprimidas o inmunodeficientes
Virus de RNA		
Virus de la leucemia de linfocitos T humana tipo 1 (HTLV-1) Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) y virus del herpes humano 8 (HHV8)	Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto Sarcoma de Kaposi	Japón (Kyushu) Antillas África central

Figura 17-4 Virus relacionados con cánceres del ser humano. Sólo una minoría de las personas infectadas con un virus oncógeno evoluciona para desarrollar cáncer. Así, los virus deben actuar en conjunto con otros factores. Algunos de los virus probablemente sólo contribuyen al cáncer de forma indirecta. Por ejemplo, el sarcoma de Kaposi se restringe a personas que presentan inmunosupresión por otros motivos, por ejemplo, una infección por VIH-1 o un trasplante de órgano.

Los virus oncógenos del ser humano establecen una infección crónica en una célula, en la que codifican proteínas nuevas para ésta que superan sus mecanismos normales para regular la división celular o interfieren en su funcionamiento. De este modo, las células infectadas comienzan a proliferar. Por ejemplo, el virus de Epstein-Barr induce a los linfocitos B

infectados a dividirse repetidamente (véase la sección 13-4), y si las células infectadas no se eliminan con rapidez, una proporción de ellas sufre transformación. Determinadas cepas de virus del papiloma humano predisponen al cáncer del cuello uterino. Codifican proteínas que impiden que los mecanismos supresores tumorales normales actúen en las células infectadas. Las proteínas virales se unen a la proteína *p53* y a otra proteína supresora tumoral llamada proteína de retinoblastoma (Rb), con lo cual bloquean sus funciones y permiten que las células epiteliales infectadas por el virus proliferen. Otras infecciones crónicas pueden causar cáncer porque el daño tisular que causan requiere una alta tasa de renovación celular y, en consecuencia, las mutaciones se acumulan con mayor rapidez. Los cánceres hepáticos que resultan de infecciones por los virus de las hepatitis B y C podrían ser de este tipo, al igual que los cánceres estomacales vinculados con úlceras debidas a infecciones por la bacteria *Helicobacter pylori*.

17-4 Determinadas características en común distinguen a las células cancerosas de las normales

El cáncer comprende un grupo muy heterogéneo de enfermedades que se distinguen por su tejido de origen y su estado de diferenciación. En la sección 6-16, por ejemplo, se vio que existen cánceres que representan todas las fases de diferenciación del linfocito B. A pesar de su heterogeneidad, todos los cánceres exitosos que ponen en riesgo la vida comparten un núcleo de siete características. Seis de ellas ya se han mencionado: las células cancerosas estimulan su propia proliferación, no reaccionan a las señales inhibidoras de la proliferación procedentes de otras células, evitan la muerte por apoptosis, establecen una buena comunicación con la sangre, dejan su sitio de origen para invadir otros tejidos, y de manera inexorable expanden el tamaño de su población. El séptimo requisito de un cáncer exitoso es que supere al sistema inmunitario (**figura 17-5**).

Características necesarias de las células cancerosas
Estimulan su propio crecimiento y proliferación
Pasan por alto las señales que inhiben el crecimiento y la proliferación
Evitan la muerte por apoptosis
Desarrollan un aporte sanguíneo: angiogénesis
Dejan su sitio de origen para invadir otros tejidos: metástasis
Se multiplican constantemente para aumentar sus cifras
Evaden o superan la inmunorrespuesta

Figura 17-5 Todas las células que causan cáncer tienen siete características en común.

La mayor incidencia de cáncer entre receptores de trasplante que se mantienen con fármacos inmunosupresores demuestra que el sistema inmunitario puede controlar o eliminar las células cancerosas. Un estudio con alrededor de 6,000 receptores de trasplante renal en Escandinavia reveló mayores incidencias de cáncer de colon, pulmón, vejiga, riñón, uréter y glándula endocrina que en la población general. En estos pacientes inmunosuprimidos, el virus de Epstein-Barr (que no es una amenaza para

los individuos normales) latente puede reactivarse y hacerse maligno. De modo similar, las personas con inmunodeficiencias y que carecen de componentes claves del sistema inmunitario tienen mayor probabilidad de contraer cáncer que los individuos inmunocompetentes. En el lado positivo, la supervivencia de los pacientes con cáncer guarda correlación directa con la magnitud de una respuesta inmunitaria adaptativa en marcha dentro de la masa tumoral. En conjunto, las anteriores observaciones señalan que el sistema inmunitario es capaz de reconocer células cancerosas y eliminarlas antes de que amenacen con causar enfermedad. Esta función del sistema inmunitario –inspeccionar el organismo en busca de cáncer– se denomina **inmunovigilancia** o **inmunovigilancia anticancerosa**. La contribución de la inmunovigilancia para prevenir el cáncer alguna vez fue motivo de acalorada discusión, pero después de varias décadas de escepticismo, las pruebas obtenidas en seres humanos y ratones hacen que hoy las opiniones coincidan en el lado afirmativo.

17-5 Las respuestas inmunitarias al cáncer tienen semejanzas con las dirigidas a células infectadas por virus

Al igual que las infecciones virales, la transformación maligna altera la expresión de proteínas en las células cancerosas, de formas que hacen que las células parezcan ajenas para el sistema inmunitario. Resulta notable el hecho de que existen cambios en la expresión de moléculas MHC clase I que pueden ser detectados por las células NK de la inmunidad innata y por los linfocitos T citotóxicos de la inmunidad adaptativa. Así, los mecanismos de inmunovigilancia contra el cáncer son los mismos que se usan para detectar una infección viral y reaccionar a ella.

Una diferencia importante es el ritmo de la respuesta inmunitaria al cáncer comparado con el ritmo de la respuesta inmunitaria a la infección. En las superficies mucosas ocurre una respuesta crónica a las poblaciones microbianas locales, la cual activa con facilidad tanto la inmunidad innata como la adaptativa cuando los patógenos potenciales superan una barrera mucosa. En otros tejidos, las respuestas innata y adaptativa a una infección inician por la inflamación que se produce en el sitio de la infección inicial. Estos procesos ponen en marcha mecanismos de inmunidad innata en el transcurso de las horas que siguen al inicio de la infección, y las respuestas inmunitarias adaptativas están en funcionamiento pleno en dos semanas. En contraste, la transformación maligna de una sola célula que marca el inicio de un cáncer podría pasar inadvertida para el cuerpo. Durante años el crecimiento de un cáncer podría no causar daño del tipo que induce inflamación y una respuesta inmunitaria (**figura 17-6**). Sin embargo, al paso del tiempo, el crecimiento del cáncer comenzará a dañar el tejido sano y activará la alarma de la inflamación. En algunos casos, la respuesta inmunitaria será capaz de controlar o incluso eliminar el cáncer, pero en otros la carga tumoral será tan grande que el sistema inmunitario resultará abrumado.

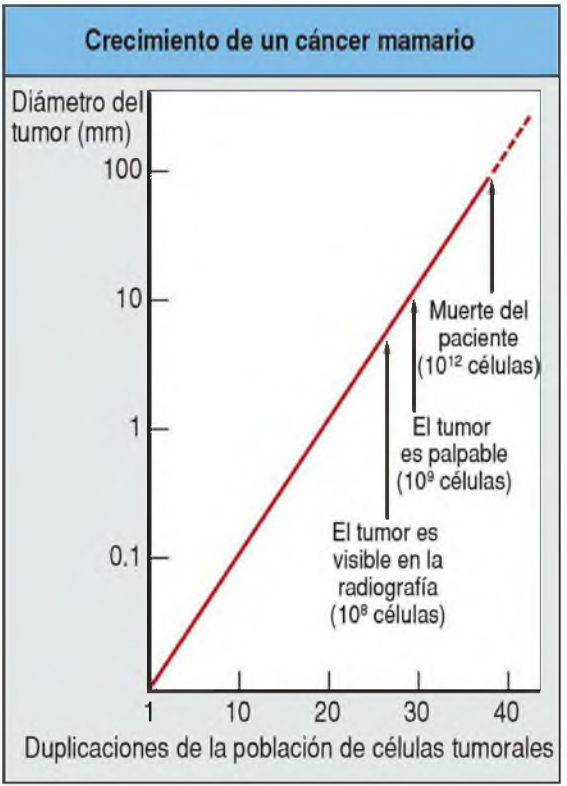


Figura 17-6 Crecimiento y lapso de vida de un tumor humano común. Se grafica el diámetro de un cáncer mamario en una escala logarítmica. Es posible que transcurran años antes de que el tumor se haga detectable para el paciente o su sistema inmunitario.

A principios del siglo XX se observó que algunos pacientes con cáncer que contraían infecciones bacterianas experimentaban regresión –reducción de la masa– de sus tumores. Se supuso que la inflamación inducida por la infección había estimulado una respuesta inmunitaria contra el tumor además de hacerlo contra el patógeno. Una aplicación más reciente de este fenómeno es el tratamiento establecido del cáncer vesical superficial en el que se induce la inflamación crónica de la vejiga introduciendo la vacuna BCG (véase la sección 11-21) por un procedimiento conocido como terapia con BCG intravesicular, en el que se introducen células viables de *Mycobacterium bovis* en el paciente por instilación vesical. El componente de la vacuna que le da este efecto antitumoral es el DNA bacteriano no metilado que contiene CpG, el ligando para el receptor tipo Toll TLR9 (véase la sección 3-13). Las células implicadas en este efecto antitumoral son los linfocitos T γ:δ que secretan IL-17.

Como en las infecciones, es probable que muchas de las células potencialmente cancerosas que surgen en el cuerpo humano se detecten por inmunovigilancia y se eliminen en una fase temprana, antes de que hayan tenido cualquier efecto perturbador en la anatomía y función del cuerpo humano. Sólo una pequeña minoría de tales células es capaz de crecer, multiplicarse y originar cáncer clínico.

17-6 Diferencias en MHC clase I permiten el ataque y la eliminación de las células tumorales por linfocitos T citotóxicos

Los tumores en ratones de laboratorio crecen cuando se trasplantan a ratones de tipo MHC idéntico pero no se establecen cuando se trasplantan a ratones con diferente tipo MHC (**figura 17-7**). En estos animales, las células tumorales son destruidas por linfocitos T CD8 alorreactivos que reconocen las moléculas MHC clase I alogénicas. De modo similar, las células tumorales humanas son destruidas con facilidad por linfocitos T CD8 alorreactivo, pero también sobrevivirán si se transfieren a una persona con HLA compatible; y ello ha ocurrido en algunos receptores de trasplante. En uno de tales casos, los dos riñones de una mujer fallecida se donaron a diferentes receptores no emparentados con compatibilidad de HLA. En el transcurso de los dos años siguientes, ambos receptores habían desarrollado melanoma metastásico. Esto no fue una coincidencia. Resultó que 16 años antes del trasplante la donadora se había tratado con éxito contra un melanoma primario y se le consideró libre de células tumorales. Sin embargo, al parecer retuvo algunas células tumorales que fueron controladas por su sistema inmunitario. Cuando esas células se transfirieron en los riñones donados a los receptores inmunosuprimidos, se liberaron de la restricción inmunitaria y quedaron libres para proliferar sin control. Se piensa que algunos cánceres se propagan a través de subpoblaciones minoritarias de **células troncales cancerosas** que se autorrenuevan y son más resistentes a las toxinas y la radiación de uso común contra el cáncer. Así, el tratamiento del melanoma pudo haber eliminado todas las células tumorales de la donadora excepto algunas células troncales cancerosas, que permanecieron latentes y en bajo número hasta después del trasplante.

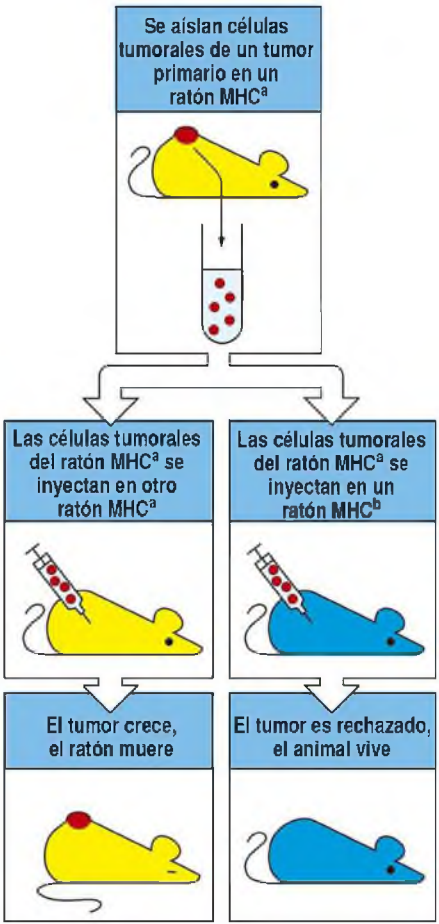

Se aíslan células tumorales de un tumor primario en un ratón MHC[a]
Las células tumorales del ratón MHC[a] se inyectan en otro ratón MHC[a]
Las células tumorales del ratón MHC[a] se inyectan en un ratón MHC[b]
El tumor crece, el ratón muere
El tumor es rechazado, el animal vive

Figura 17-7 Cuando se trasplantan tumores entre ratones incompatibles en cuanto a MHC, son rechazados por la respuesta inmunitaria alorreactiva a las diferencias de MHC. Los recuadros de la izquierda muestran el trasplante de un tumor entre dos ratones del mismo tipo MHC. El tumor crece en el receptor. En los recuadros de la derecha, el tumor se trasplanta a un ratón de diferente tipo MHC y es rechazado. Experimentos de este tipo condujeron al descubrimiento del MHC, aunque la intención era descubrir antígenos específicos de tumor.

En general, un tumor muere al morir el individuo en el que surgió. Los tumores que pueden transmitirse de un individuo a otro son raros, pero existen. En el perro, ocurre la transmisión del sarcoma venéreo durante la cópula. En animales silvestres, un tumor facial letal se transfiere entre demonios de Tasmania, cuando estos agresivos marsupiales pelean y se muerden uno a otro la cara (**figura 17-8**). Las células de todos estos tumores se caracterizan por aberraciones cromosómicas distintivas las cuales demuestran que son parte de la misma clona que surgió originalmente de una célula de Schwann transformada en un individuo. Observados por primera vez en 1996, los tumores faciales en los demonios de Tasmania infectados pueden matar en tres meses y han reducido varias poblaciones en 95% y amenazan a la especie con una extinción inminente en la vida salvaje. Debido a que este tumor es contagioso y a escala epidémica, la enfermedad que provoca ahora se conoce como enfermedad del tumor facial de los demonios (DTFD). Se han identificado dos factores que quizás contribuyan al éxito del tumor. Primero, que el demonio de Tasmania tiene un polimorfismo MHC limitado, lo que significa que el tumor puede extenderse entre individuos con un tipo MHC similar o idéntico. Esto hubiera sido de particular importancia durante el periodo temprano de infectividad del tumor. El segundo factor es que las células tumorales expresan casi nada de MHC clase I en la superficie celular. Esto no es una consecuencia de mutaciones estructurales, sino la subversión de los mecanismos regulatorios de la expresión génica MHC clase I y también de proteínas como TAP y microglobulina β_2, que son esenciales para que se exprese MHC clase I. Debido a que estos genes retienen su potencial funcional, el tratar las células tumorales con interferón γ autólogo induce la expresión de MHC clase I del demonio de Tasmania. Esta información está abriendo formas para tratar a los demonios infectados y contrarrestar la epidemia de DTFD.

Figura 17-8 El tumor facial "infeccioso" del demonio de Tasmania. Nativo de Tasmania, la menor de las dos islas principales que integran Australia, el demonio de Tasmania es un marsupial carnívoro agresivo, de ahí su nombre. El tumor que desfigura el lado derecho del rostro de este animal es causado por una clona de células tumorales, que pasa de un demonio de Tasmania a otro cuando pelean y se muerden el rostro. Las células tumorales transferidas proliferan debido a la limitada diversidad de MHC en la población de estos animales. Así, las células tumorales son compatibles en cuanto a MHC con muchos individuos, y son reconocidas como propias por su sistema inmunitario. Fotografía cortesía de Menna Jones.

Aunque las poblaciones y los individuos humanos son propensos a conductas igualmente agresivas que las del demonio de Tasmania, el elevado polimorfismo de su HLA clases I y II y sus genes constituye una barrera formidable que impide el crecimiento inicial y la adaptación de cualquier célula tumoral que se transfiera de una persona a otra. Las situaciones en que tal transferencia podría ocurrir son las mismas que sirven para propagar el VIH: contacto íntimo y situaciones de guerra, transfusión sanguínea, y compartición de jeringas y agujas para el uso de drogas.

17-7 Las mutaciones adquiridas por las células somáticas durante la oncogénesis pueden dar origen a antígenos tumorales específicos

Las células somáticas que experimentan transformación maligna tienen diferencias genómicas que las distinguen de todas las demás células del cuerpo. Las células transformadas por virus oncógenos son las más distintivas desde el punto de vista genético, mientras que en el otro extremo del espectro están los tumores que surgen de una célula transformada con mutaciones puntuales en una media docena de oncogenes o genes supresores tumorales. A medida que el tumor crece, ocurren más mutaciones que introducen heterogeneidad genética en la población de células tumorales. La selección de células variantes con crecimiento más rápido o mayor potencial metastásico hace que los genomas del tumor y el hospedador diverjan aún más.

Casi todos los pacientes de cáncer producen una respuesta inmunitaria adaptativa contra su tumor. Los antígenos a los cuales reaccionan se denominan **antígenos tumorales**. Mediante el estudio de los linfocitos T CD8 y anticuerpos reactivos a tumores producidos por pacientes con distintos tipos de cáncer, se han definido más de 1,000 antígenos tumorales distintos. Los antígenos presentes en células tumorales pero no en células normales se denominan **antígenos específicos de tumor**; los antígenos que se expresan en células tumorales y que también se encuentran en determinadas células normales, a menudo en pequeña cantidad, reciben el nombre de **antígenos asociados a tumor** (**figura 17-9**). Los antígenos específicos de tumor tienen estructuras que no se encuentran en ninguna célula normal. Pueden provenir de proteínas virales, de las partes mutadas de proteínas celulares mutantes, o de secuencias de aminoácidos que abarcan sitios de recombinación específica de tumor entre genes. En la **figura 17-10** se presentan algunos ejemplos de esta clase de antígenos tumorales mutantes. Los péptidos que contienen las mutaciones en proteínas celulares como *p53* se unen a moléculas HLA clases I y II y son presentados a linfocitos T CD8 y CD4. En el 95% de los casos de leucemia mieloide crónica se encuentra un reordenamiento cromosómico que implica la fusión del gen *BCR* en el cromosoma 22, que codifica una cinasa, y el protooncogén *ABL* en el cromosoma 9. La proteína codificada por los genes fusionados es determinante para la progresión del cáncer, pero también genera antígenos peptídicos novedosos que abarcan el punto

de fusión y pueden ser presentados por moléculas HLA clase I y clase II. Los antígenos tumorales también pueden provenir de patrones anormales de modificación proteínica, incluidas glucosilación y fosforilación, o traducción a partir de mRNA con empalme inusual.

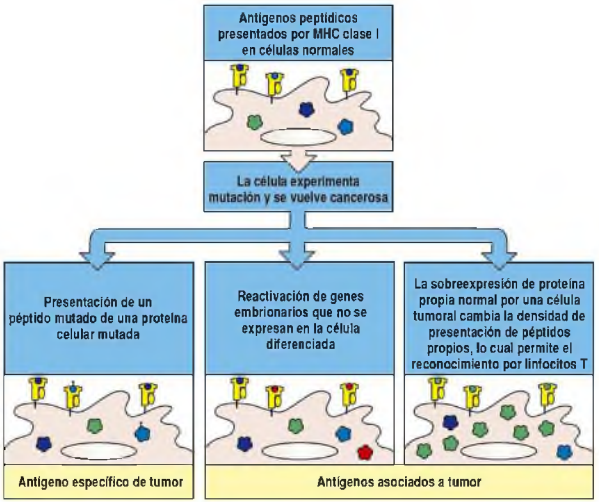


Figura 17-9 Antígenos específicos de tumor y antígenos asociados a tumor.

Antígenos tumorales mutados			
Fuente del antígeno peptídico	**Enfermedad**	**Restricción de HLA**	**Antígeno peptídico**
MART2	Melanoma	A1	FLEGNEVGKTY
ME1	Carcinoma pulmonar no microcítico	A2	FLDEFMEGV
p53	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	A2	VVCEPPEV
KIAAC205	Tumor vesical	B44	AEPINIQTW
Fosfato de triosa isomerasa	Melanoma	DR1	GELIGILNAKVPAD
Proteína de fusión BCR-ABL	Leucemia mieloide crónica	DR4 B8 A2	ATGFKQSS¦KALQRPVAS GFKQSS¦KAL SS¦KALQRPV ▲ Punto de fusión

Figura 17-10 Antígenos tumorales específicos del tumor que contienen mutaciones específicas de tumor. Se ilustran antígenos tumorales descubiertos durante el estudio de la respuesta de linfocitos T a diferentes tipos de cáncer: cinco son antígenos peptídicos que contienen una mutación puntual (en magenta) y tres son péptidos derivados de la proteína novedosa producida por la fusión de los genes BCR y ABL que caracteriza a la leucemia mielógena crónica. ABL es un oncogén y BCR codifica una cinasa (no el receptor del linfocito B). Se muestra la molécula HLA que presenta cada antígeno peptídico, y por tanto "restringe" la inmunorrespuesta. Datos tomados del sitio de Internet de la Cancer Immunity Peptide Database [http://www. cancerimmunity.org/peptide/], que contiene más ejemplos de antígenos tumorales mutantes.

Otra manera en que pueden producirse antígenos peptídicos "ajenos" a partir de proteínas propias es por empalme de péptidos. Varios antígenos peptídicos reconocidos por linfocitos T específicos de tumor no corresponden a una secuencia lineal continua de aminoácidos en la proteína a partir de la cual proviene el péptido. Una clona de linfocitos T CD8 obtenida a partir de un paciente de melanoma reconoce un nonapéptido derivado de una glucoproteína de melanocito que es presentado por HLA*A32:01. Este péptido corresponde a los residuos 40 a 42 y 47 a 52 de la glucoproteína del melanocito. En el transcurso de la degradación de la glucoproteína por el proteasoma, la escisión después de los residuos 42 y 46 elimina los residuos 43 a 46, lo que es seguido por la formación de un enlace peptídico entre los residuos 42 y 47. Este péptido no corresponde a una secuencia en la proteína nativa (**figura 17-11**). En otros antígenos específicos de tumor, los péptidos se unen en un orden que difiere del que tienen en la proteína que proporciona el epítopo.

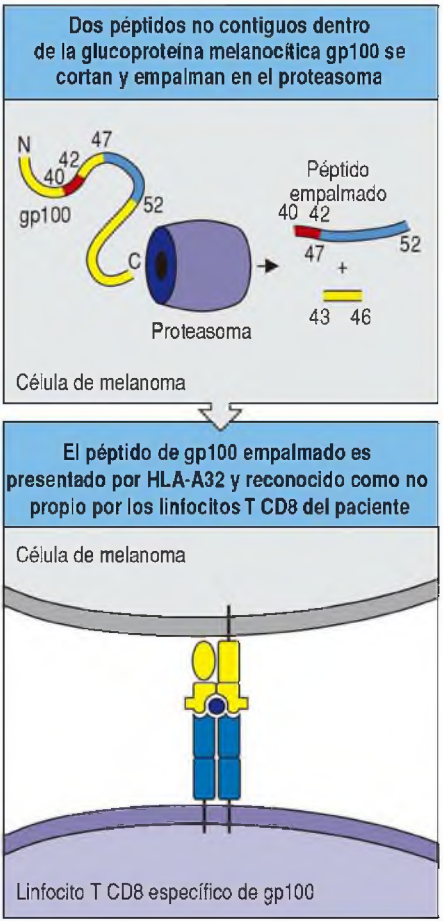


Figura 17-11 **Producción de antígenos específicos del tumor al "cortar y pegar" péptidos de las autoproteínas.**

17-8 Los antígenos de cáncer/testículo son un tipo notable de antígeno asociado a tumor

Los antígenos de cáncer/testículo provienen de proteínas celulares normales a las cuales el sistema inmunitario no es tolerante y que se hacen inmunógenas cuando el tumor las expresa. Puede tratarse de proteínas que se producen en sitios con privilegio inmunitario o de proteínas que no se producen en una cantidad suficiente para que interactúen con linfocitos T. Muchos antígenos asociados a tumor corresponden a proteínas humanas que en condiciones normales sólo son expresadas por espermatozoides inmaduros en el testículo o por el trofoblasto (células del embrión muy incipiente que contribuyen a la placenta; véase la sección 12-9) y a las cuales el sistema inmunitario no es tolerante porque ningún tipo celular expresa HLA-A, HLA-B o HLA clase II. Los genes que codifican estos antígenos tumorales no se expresan en ninguna célula somática sino que se activan en células cancerosas. Este subgrupo de **antígenos asociados a tumor** está formado por los **antígenos de cáncer/testículo** o **antígenos CT**. Unos 90 genes distintos, incluidas varias familias génicas, codifican antígenos CT, y alrededor de la mitad de ellos están en el cromosoma X (**figura 17-12**). Este sesgo, que es improbable que sea fortuito, indica que los genes cuyas funciones se restringen a la reproducción y desarrollo fetal pueden ser secuestrados por células somáticas para producir cánceres. Durante el embarazo la energía y los recursos de la madre se dedican cada vez más a promover el crecimiento y el desarrollo del feto. De modo similar, a medida que un cáncer crece y se diferencia también consume una parte cada vez mayor de la energía y nutrición del cuerpo; pero a diferencia de lo que ocurre en el embarazo, el punto final no es el nacimiento sino la muerte.

Antígenos de cáncer y testículo			
Antígeno	Nombre alterno	Cromosoma	Número de genes
CT1	MAGEA	X	11
CT2	BAGE	13	5
CT3	MAGEB	X	4
CT4	GAGE1	X	8
CT5	SSX	X	4
CT6	NY-ESO-1 LAGE	X	2
CT7	MAGEC	X	2
CT8	SYPC1	1	1
CT9	BRDT	1	1
CT10	MAGEC2	X	1

Figura 17-12 Los genes que codifican antígenos de cáncer y testículo se concentran en el cromosoma X. Se han definido 38 tipos distintos de antígeno de cáncer y testículo y numerado en una serie CT análoga a la serie CD de antígenos de diferenciación. Se ilustran los 10 primeros, que son los mejor caracterizados, junto con el número de genes que los codifican y la localización cromosómica de los genes. Los genes que codifican 17 de los 38 antígenos CT están en el cromosoma X; los otros se distribuyen en 11 autosomas, ninguno de los cuales tiene genes para más de tres antígenos CT. Ésta y otra información puede encontrarse en el sitio de Internet de la Cancer Immunity CT Gene Database [http://www.cancerimmunity.org/resources/ct-gene-database].

17-9 Los tumores exitosos evaden la inmunorrespuesta y la manipulan

Cuando se produce una respuesta inmunitaria contra un tumor, se ejerce una selección en la población de células tumorales. Células variantes con baja expresión de antígenos tumorales o epítopos mutantes que ya no son reconocidos por linfocitos T efectores o anticuerpos pueden ser capaces de evadir la respuesta inmunitaria. Cuanto más tiempo crezca un tumor, más expanda su población y más sitios y ambientes diferentes colonice dentro del cuerpo humano, más variación genética adquirirá y será menos probable que la respuesta inmunitaria pueda demorar o terminar la enfermedad. Así, el sistema inmunitario tiene su mejor oportunidad de eliminar un cáncer en las etapas iniciales, cuando la población de células cancerosas es pequeña y aún debe adaptarse a la respuesta inmunitaria.

Cuando las células epiteliales se transforman, aumentan la cantidad de proteínas MIC en su superficie. Las glucoproteínas MIC son ligandos para el receptor NKG2D activador, que se expresa en células NK, linfocitos T γ:δ, y linfocitos T CD8 citotóxicos (véase la sección 12-3). La expresión de MIC por las células tumorales nacientes permite a estos tres tipos de linfocitos atacar y destruir las células tumorales, y si ello se realiza de modo eficiente el tumor es llevado a su extinción. Si sólo se destruye una fracción de las células tumorales, entonces el resto tiene la oportunidad de proliferar y adquirir mutaciones y cambios en la expresión génica que le permite evadir la respuesta inmunitaria. Algunos tumores epiteliales exitosos producen proteasas que escinden MIC de sus propias superficies celulares, produciendo una forma soluble que se une al receptor NKG2D de los linfocitos infiltrantes. La unión de MIC a NKG2D induce endocitosis mediada por receptor que remueve NKG2D de la superficie y acelera su degradación. Al eliminar MIC de sus propias superficies y NKG2D de las superficies de los linfocitos, las células tumorales evaden el ataque de las células NK, linfocitos T γ:δ y linfocitos T CD8 (**figura 17-13**).

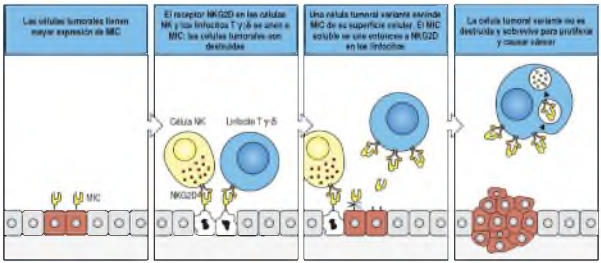


Figura 17-13 Los tumores epiteliales del ser humano pueden inhibir la respuesta de linfocitos que expresan NKG2D. La transformación maligna de células epiteliales induce la expresión de proteínas MIC. Éstas son reconocidas por los receptores NKG2D de células NK, linfocitos T γ:δ y linfocitos T CD8, lo cual permite a estas células destruir a las tumorales. Las células tumorales variantes pueden evadir esta respuesta al producir una proteasa que escinde MIC de la superficie celular. Ello tiene dos efectos ventajosos para el tumor. Primero, el tumor variante ahora carece del ligando para NKG2D; en segundo lugar, la unión de MIC soluble a NKG2D en la superficie del linfocito causa la endocitosis y degradación del complejo receptor:MIC.

Los linfocitos T CD8 citotóxicos son las mejores células efectoras para destruir células tumorales. Una manera en que las células tumorales escapan a los linfocitos T citotóxicos es dejando de expresar la molécula HLA clase I autóloga que presenta el antígeno tumoral al linfocito T. Entre un tercio y la mitad de todos los tumores del ser humano tienen expresión defectuosa de uno o más de sus alotipos HLA clase I (**figura 17-14**). Esto indica que muchos pacientes han producido una respuesta de linfocitos T CD8 contra su cáncer pero que células variantes desprovistas de alotipos HLA clase I específicos han escapado a esa respuesta inmunitaria y se han expandido para mantener vivo el cáncer.

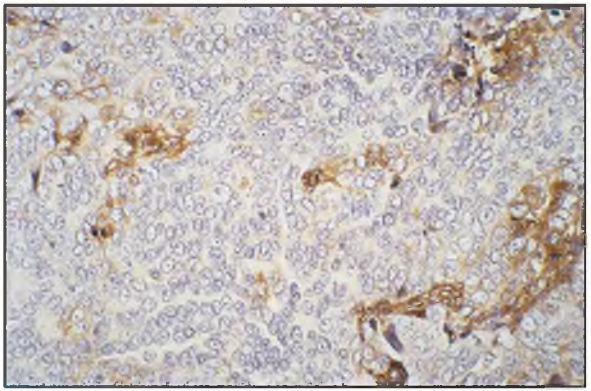


Figura 17-14 Pérdida de la expresión de HLA clase I en un cáncer de próstata. Corte de un cáncer prostático humano, teñido con un anticuerpo monoclonal específico para moléculas HLA clase I. El anticuerpo se conjuga con peroxidasa de rábano picante, lo que produce una tinción parda siempre que el anticuerpo se une. No se observan tinción ni moléculas HLA clase I en la masa tumoral; se restringen a linfocitos que infiltran el tumor y las células del estroma. Microfotografía cortesía de G. Stamp.

En algunas circunstancias, la pérdida de expresión de HLA clase I hace a un tumor susceptible al ataque de células NK. La destrucción de células de la leucemia mieloide aguda por células NK alorreactivas en un trasplante de progenitores hematopoyéticos haploidéntico en HLA (véase la sección 15-26) ocurre porque las células tumorales del receptor carecen de un alotipo HLA clase I que las células NK derivadas del donador perciben como propias. Éste es un ejemplo de ataque de células NK contra una célula que tiene una expresión reducida de MHC clase I (véase la figura 12-6, p. 334).

Además de evadir la respuesta inmunitaria, los tumores pueden manipularla a su favor. En ausencia de inflamación, los antígenos de células tumorales pueden ser procesados y presentados a linfocitos T por células dendríticas que carecen de coestimuladores B7. Como resultado, los linfocitos T específicos de tumor se tornarán anérgicos (véase la

sección 8-8). Algunos tumores secretan citocinas como TGF-β, que crean en ellos un ambiente inmunosupresor que puede ser reforzado por la convocación de linfocitos T reguladores (**figura 17-15**). A medida que los tumores crecen, se infiltran en alto grado con leucocitos. Al estudiar a estas células en las biopsias y especímenes quirúrgicos, se han establecido correlaciones con el resultado clínico. Entre más numerosos son los linfocitos T regulatorios, peor es el pronóstico clínico. En sentido inverso, el aumento en las cifras de linfocitos T citotóxicos, linfocitos T_{FH}, linfocitos T de memoria y linfocitos T se relaciona con un mejor pronóstico.

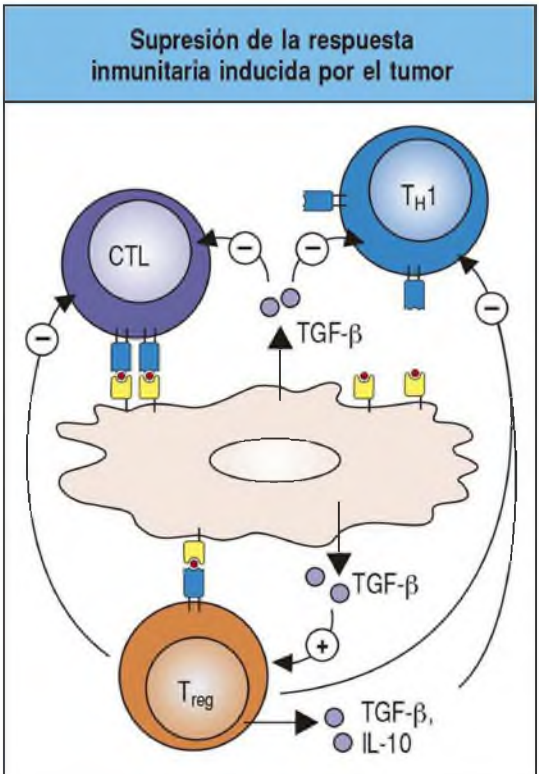


Figura 17-15 Manipulación de la respuesta inmunitaria por un tumor. Los tumores pueden protegerse de la inmunorrespuesta secretando citocinas inmunomoduladoras, como TGF-β, que suprimen la respuesta inflamatoria y convocan linfocitos T reguladores (T_{reg}) hacia el tejido tumoral. El efecto combinado de TGF-β y la IL-10 producida por los linfocitos T reguladores es el de suprimir las acciones de los linfocitos T CD8 y los linfocitos Th1 colaboradores CD4 que son específicos para antígenos tumorales.

17-10 La vacunación contra los papilomavirus humanos puede prevenir los cánceres cervicouterino y otros genitales

Las infecciones persistentes con virus del papiloma humano (VPH) oncógeno son las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes. Estos virus pueden causar cánceres anales, bucales, de la garganta y verrugas genitales tanto en mujeres como en varones, cánceres del cuello uterino, la vulva y la vagina en las mujeres y cáncer del pene en varones. Alrededor del 50% de los individuos sexualmente activos tiene una infección por VPH. A nivel mundial, alrededor de 250,000 mujeres mueren por cáncer cervicouterino cada año, convirtiéndolo en uno de los cánceres más frecuentes en mujeres. La diseminación del VPH y la incidencia de estos cánceres pueden reducirse mediante inmunizaciones en mujeres y varones jóvenes con una vacuna contra VPH antes de que inicien su vida sexual.

El VPH tiene un pequeño genoma de DNA de 8 kilobases que codifica ocho proteínas. Éstas comprenden dos proteínas estructurales que forman la cápside viral, más seis proteínas no estructurales usadas para la replicación viral y para subvertir las defensas del hospedador (**figura 17-16**). El VPH establece infecciones persistentes, de las cuales 95% se resuelven después de 1 a 2 años. En las infecciones que persisten más tiempo, algunas células infectadas integran DNA de VPH en sus genomas y expresan las proteínas virales E6 y E7, que se unen e inactivan las proteínas supresoras de tumor humano *p53* y Rb. Esto permite que las células adquieran y acumulen mutaciones, que con los años o décadas pueden causar una transformación maligna y cáncer. El genoma de las células cancerosas retiene el DNA de VPH, pero la célula puede expresar sólo las proteínas E6 y E7.

Proteínas del papilomavirus y sus funciones

Proteína	Función
L1	Proteína de cápside mayor
L2	Proteína de cápside menor
E1	Helicasa de DNA
E2	Factor de transcripción

E4	Proteína estructural expresada por queratinocitos infectados
E5	Cofactor para factor de crecimiento epidérmico, regula la expresión de MHC clase I
E6	Degradación de *p53*, activación de telomerasa
E7	Unión a Rb, liberación de E2F

Figura 17-16 Los papilomavirus sólo tienen ocho proteínas. La cápside viral está compuesta de 72 pentámeros de la proteína L1 y tiene simetría icosahédrica. La proteína L2 se incorpora a esta estructura, pero a una proporción de menos de una molécula por pentámero L1. El sombreado gris indica las proteínas que contribuyen al proceso de transformación maligna.

Hay más de 100 genotipos diferentes del papilomavirus humano. De éstos, 30 infectan los genitales, con cepas distintas que dan origen a verrugas genitales y cánceres. La respuesta inmunitaria a una infección con VPH natural se dirige hacia las regiones variables de L1, el componente principal de la cápside viral. Las respuestas de anticuerpos son débiles y sólo 50% de los individuos infectados elaboran anticuerpos detectables. El componente viral de la vacuna VPH es la proteína L1 recombinante, que se ensambla de forma espontánea en partículas no infecciosas que en su estructura y apariencia se parecen al virus. La vacunación sistemática contra el VPH inició en 2006 y se han aplicado dos vacunas diferentes: una vacuna bivalente que contiene los genotipos VPH16 y VPH18 que son la causa del 70% de los cánceres cervicouterinos, y una vacuna tetravalente que también incluye los genotipos VPH6 y VPH11 causales del 90% de las verrugas genitales (**figura 17-17**). Ambas vacunas incluyen alumbre como coadyuvante y la vacuna bivalente contiene también un derivado de endotoxina (lipopolisacárido de la pared celular bacteriana), que se une a TLR4 y activa aún más la inmunidad innata. La vacuna bivalente sólo se administra a las mujeres, en tanto que la vacuna tetravalente se administra tanto a varones como a mujeres. La vacunación produce anticuerpos específicos de VPH en cantidades 80 a 100 veces mayores que aquellas estimuladas por las infecciones naturales. Al igual que en las infecciones naturales, los anticuerpos son predominantemente específicos de genotipo. Las vacunas tienen éxito para prevenir la infección por VPH, pero no tienen efecto sobre una infección establecida. En consecuencia, es importante que los adolescentes se vacunen antes de que inicien su actividad sexual. Una recomendación actual es tres inmunizaciones a lo largo de un periodo de 6 meses para mujeres entre los

11 y 26 años de edad y en varones entre los 13 y 21 años.

Vacunas de papilomavirus humano	
Vacuna bivalente	Vacuna tetravalente
Tipos de VPH	
VPH16, VPH18	VPH16, VPH18 VPH6, VPH11
Adyuvante	
Hidróxido de aluminio	Hidroxisulfato amorfo
Grado de protección	
70% de cánceres cervicouterinos	70% de cánceres cervicouterinos 90% de verrugas genitales

Figura 17-17 Componentes de las vacunas de papiloma.

17-11 La vacunación con antígenos tumorales puede causar la recurrencia de cáncer, pero es impredecible

Sabiendo que el sistema inmunitario tiene el potencial de producir una respuesta que destruye células tumorales pero difícilmente es inducido a producirla, los inmunólogos que estudian los tumores están explorando maneras de estimular e incrementar respuestas inmunitarias a cánceres en el ser humano. Esperan crear vacunas anticancerosas que puedan emplearse de manera terapéutica y profiláctica. Varios estudios y ensayos clínicos se han concentrado en pacientes con melanoma, una enfermedad agresiva para la cual no existe un tratamiento confiable. Los primeros antígenos CT se descubrieron como blancos para linfocitos T citotóxicos obtenidos a partir de pacientes con melanoma y se denominaron MAGEA1 y MAGEA3 (*m*elanoma, que codifican antígeno). En la **figura 17-18** se muestran los efectos de la vacunación con un epítopo del antígeno CT1 MAGEA3, el cual es presentado a linfocitos T CD8 por HLA-A1. Antes de la vacunación, el paciente se había sometido a cirugía para extirpar un melanoma cutáneo, y dos meses más tarde se produjeron metástasis que expresaban el antígeno MAGEA3. En un periodo de dos años el paciente se vacunó 11 veces con un virus recombinante que codificaba el epítopo o con un péptido sintético de la misma secuencia. Como resultado de la vacunación, la frecuencia de linfocitos T CD8 citotóxicos específicos de MAGEA3 aumentó en un factor de 30, lo cual concordó con una regresión constante del tumor hasta una remisión completa que duró más de dos años (véase la figura 17-18). Por razones que no se comprenden, sólo se observó regresión tumoral en 20% de los pacientes vacunados, y remisión sólo en 10%. Otros ensayos clínicos se concentran en la vacunación con el antígeno CT6 NY-ESO-1, que se expresa bien en diversos tipos de cáncer y estimula intensas respuestas de linfocitos T y B. Aunque los resultados iniciales fueron promisorios, no se confirmaron cuando se estudiaron grandes poblaciones de pacientes. Esta ausencia de efecto benéfico se correlacionó con linfocitos T regulatorios específicos de la vacuna que infiltraron los tumores.

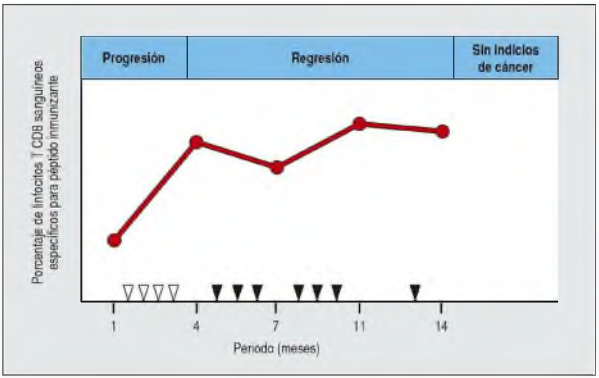


Figura 17-18 Resultados de vacunar con un antígeno tumoral a un paciente con cáncer. Un paciente con melanoma metastásico se vacunó con un péptido antigénico procedente de la proteína MAGEA3 el cual es presentado por el alotipo HLA-A1 del paciente. En las cuatro primeras inmunizaciones se utilizó una vacuna viral recombinante (puntas de flecha blancas); las siete inmunizaciones siguientes (flechas negras) se realizaron con péptidos sintéticos. La línea roja indica el porcentaje de linfocitos T CD8 totales en la sangre periférica que son específicos para el péptido. El estado de crecimiento del cáncer se indica en el rectángulo azul localizado encima de la gráfica. Datos cortesía de Pierre Coulie.

17-12 Los anticuerpos monoclonales que interfieren con los reguladores negativos de la respuesta inmunitaria pueden usarse para tratar el cáncer

El melanoma representa el 75% de las muertes debidas a cáncer cutáneo. En el 2013, ocurrieron 9,500 muertes relacionadas con melanoma en Estados Unidos, y en Australia, que tiene la mayor incidencia de melanoma en el mundo, alrededor de 15,000 personas serán diagnosticadas con este cáncer en 2014. De los pacientes diagnosticados con melanoma avanzado, alrededor del 75% sobrevive menos de un año. Aunque la mayoría de los pacientes con cáncer presenta una respuesta inmunitaria adaptativa contra las células tumorales, esta respuesta suele ser demasiado débil para controlar o eliminar el tumor. Un abordaje reciente promisorio para mejorar la respuesta antitumoral consiste en aumentar la fuerza y persistencia de la coestimulación de los linfocitos T al tratar a los pacientes con un anticuerpo monoclonal anti-CTLA4 humano. Uno de estos anticuerpos, ipilimumab, se produce al inmunizar a ratones modificados para que tengan genes humanos de cadena pesada y cadena ligera con CTLA4 humano. En 2011, ipilimumab se aprobó en Estados Unidos y Europa como tratamiento para casos avanzados de melanoma. Al unirse a CTLA4, el regulador negativo de la coestimulación de linfocitos T, y prevenir su unión con CD28 (**figura 17-19**), ipilimumab mantiene las funciones de los linfocitos T efectores a un nivel más elevado. Esto promueve la eliminación de las células del melanoma. Más de 17,000 pacientes han sido tratados con el anticuerpo, que ha mejorado el índice de supervivencia a 2 años hasta en 24%.

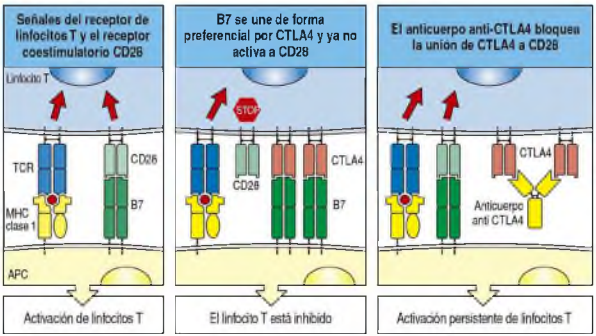


Figura 17-19 Bloqueo de los efectos inhibitorios de CTLA4 con un anticuerpo monoclonal humano. La activación de los linfocitos T por el antígeno depende de señales que provienen del receptor coestimulatorio CD28 para activar la molécula coestimulatoria B7 en una célula presentadora de antígeno (APC) (primer recuadro). CTLA4 regula de forma negativa la activación de linfocitos T al competir con CD28 por la unión a B7 (segundo recuadro). Un anticuerpo monoclonal anti-CTLA4 terapéutico, como ipilimumab, evita que CTLA4 compita con B7 y por tanto promueve la activación de linfocitos T (tercer recuadro). Este anticuerpo se prescribe a pacientes con melanoma como una forma de reforzar su respuesta de linfocitos T al tumor.

BRAF es una enzima en una vía de señalización intracelular que estimula la proliferación celular. Las células tumorales adquieren mutaciones en BRAF que hacen que la vía siempre esté "activada", llevando a una proliferación celular no regulada y al escape de la apoptosis. Vemurafenib es una pequeña molécula orgánica que inhibe BRAF y fue autorizada en 2011 para el tratamiento del melanoma metastásico con BRAF mutante. El efecto del tratamiento que combina ipilimumab y vemurafenib se está explorando.

Resulta predecible que los efectos adversos de inhibir CTLA4 consistan en aumentar la inflamación y disminuir el umbral para la activación de los linfocitos T. Los síntomas frecuentes son diarrea y colitis, así como exantemas cutáneos pruriginosos. También se observan reacciones autoinmunitarias en las glándulas endocrinas y el hígado. Estas complicaciones se tratan con corticosteroides.

La proteína de muerte programada 1 (PD-1, CD279) es un miembro de la

misma familia de moléculas coestimuladoras de B7. La expresión de PD-1 aumenta cuando las células NK, los linfocitos B, los linfocitos T, las células dendríticas y los monocitos se activan. Los dos ligandos para PD-1, llamados PD-L1 (CD274) y PD-L2 (CD273), están presentes en varios tipos de células cancerosas y tienen efectos inmunosupresores en la activación de PD-1 sobre los leucocitos activados. Estos efectos incluyen inducir apoptosis de los linfocitos T CD8 citotóxicos, inducir a los linfocitos T CD4 efectores para que se diferencien en linfocitos T reguladores (T_{reg}) y afección de la activación de las células NK, en la citotoxicidad y producción de citocinas. Los anticuerpos monoclonales específicos para PD-1, PD-L1, o PD-L2 previenen estos efectos supresores y tienen el potencial para ser tratamientos anticancerosos útiles. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humano específico para PD-1 que está sometiéndose a estudios clínicos de eficacia contra el carcinoma de células renales, cáncer pulmonar, melanoma y tumores sólidos avanzados o metastásicos.

17-13 Las respuestas de linfocitos T a las células tumorales pueden mejorarse con receptores de antígenos quiméricos

Aunque la mayoría de los pacientes con cáncer establecen respuestas de linfocitos T CD4 y linfocitos T CD8 contra sus tumores, estas respuestas suelen ser demasiado débiles para eliminar el tumor y curar al paciente. Una característica de esta debilidad es que los receptores de linfocitos T tienen afinidades para su blanco complejo péptido:MHC que sólo es 1 a 10% tan fuerte como las afinidades que suelen observarse para los linfocitos T que protegen contra la infección viral. Una estrategia que busca atender a este problema es aislar a los linfocitos T de una muestra sanguínea, modificarlos para que expresen un receptor de afinidad elevada que reconozca el tumor y después regresarlos al paciente.

Una técnica de este tipo inicia con un receptor natural de linfocitos T de baja afinidad de un linfocitos T específico del tumor y usa mutagénesis para aumentar la afinidad del receptor para el complejo de péptido y molécula HLA clase I que reconoce. El receptor de linfocito T mejorado se expresa entonces en los linfocitos T aislados del paciente. Los linfocitos T, que ahora expresan dos tipos de receptor de linfocito T, se regresan al paciente. Hay dos limitaciones a este abordaje: primero, las células tumorales pueden seguir escapando de los linfocitos T al regular a la baja el alotipo HLA clase I presentador de antígeno; y segundo, cada receptor de linfocito T mejorado sólo puede administrarse a pacientes que tienen un alotipo de HLA clase I particular.

Con un abordaje diferente pueden evitarse estas dos limitaciones. Este método consiste en elaborar un **receptor de antígeno quimérico (CAR)** que tiene un sitio de unión a antígeno elaborado a partir de los dominios variables (dominios V) de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo de especificidad definida. Esta construcción se conoce como **Fv (fragmento variable)**. Los dos dominios V se modifican para ser parte del mismo polipéptido, que está conectado por una región de transmembrana a una cola citoplasmática que contiene tres tipos de dominio de señalización. Estos se derivan de la cadena ζ del complejo del receptor de linfocitos T (véase la figura 5-6, p. 118), el receptor coestimulatorio CD28 y otro receptor de activación como CD137, un miembro de la familia del receptor TNF-α (**figura 17-20**). Esta capacidad de señalización robusta asegura que los

linfocitos T no se vuelvan anérgicos cuando interactúen con un antígeno a través del receptor quimérico. El receptor de antígeno quimérico por lo tanto tiene un sitio de unión antigénico monomérico como el de un fragmento Fab IgG (véase la figura 4-3, p. 83) y está diseñado para tener una alta afinidad con su antígeno blanco y una capacidad de señalización comparable a, si no es que mayor que, la del receptor de linfocito T y el receptor coestimulatorio. El gen para el receptor de antígeno quimérico se introduce a los linfocitos T que se han aislado del paciente y los linfocitos T modificados, que ahora expresan el receptor, se regresan al paciente. El proceso de aislar a los linfocitos T del paciente, manipularlos y después reintroducirlos a los pacientes se conoce como **transferencia adoptiva de linfocitos T**.

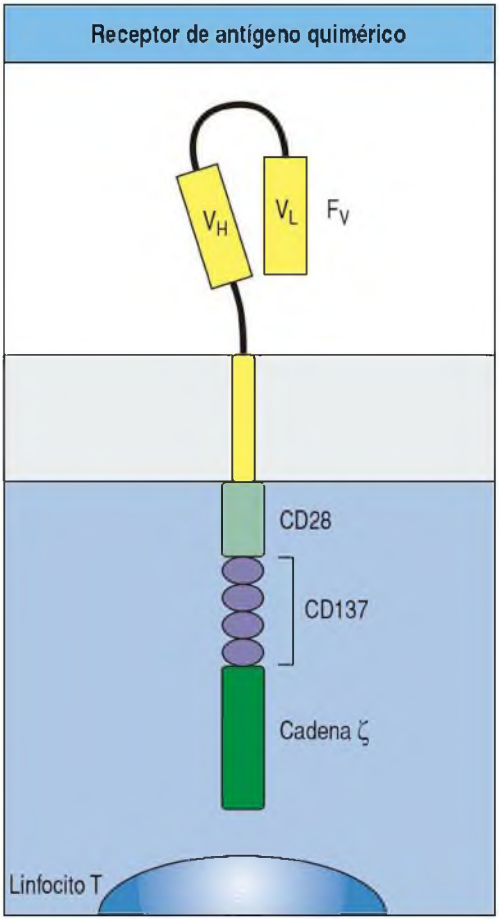

Receptor de antígeno quimérico
V_H
V_L
F_V
CD28
CD137
Cadena ζ
Linfocito T

Figura 17-20 Estructura del receptor de antígeno quimérico. Estos receptores artificiales y modificados de linfocitos T están diseñados para tener la fuerza de unión y especificidad de inmunoglobulinas. El receptor de antígeno quimérico es un polipéptido sencillo que contiene dominios derivados de varias proteínas diferentes del sistema inmunitario. El sitio de unión extracelular consiste de una región variable en la cadena ligera de inmunoglobulina (VL) y una región variable en la cadena pesada de inmunoglobulina (VH). Esto está conectado por una región transmembrana a tres dominios de señalización. Uno se deriva de CD28, el segundo de CD137, y el tercero de la cadena ζ del complejo CD3. Así, el receptor del antígeno quimérico es capaz de transducir todas las señales necesarias para activar el linfocito T.

La aplicación de receptores de antígeno quimérico se está explorando en el contexto de tratar a los tumores de linfocitos B con linfocitos T que expresan receptores de antígeno quimérico que reconocen el componente CD19 del correceptor de linfocitos B (**figura 17-21**). CD19 es expresado sólo por las células de linaje de linfocitos B y por las células dendríticas foliculares, de modo que el tratamiento tenga efectos secundarios limitados y ningún efecto directo sobre células que no están involucradas en la función de los linfocitos B. Este abordaje no requiere considerar la restricción de HLA y un solo constructo de DNA que codifica el receptor de antígeno quimérico puede usarse para transducir linfocitos T de cualquier paciente con una neoplasia de linfocitos B. Se están llevando a cabo 27 estudios clínicos que analizan la eficacia de los receptores de antígeno quimérico específicos de CD19.

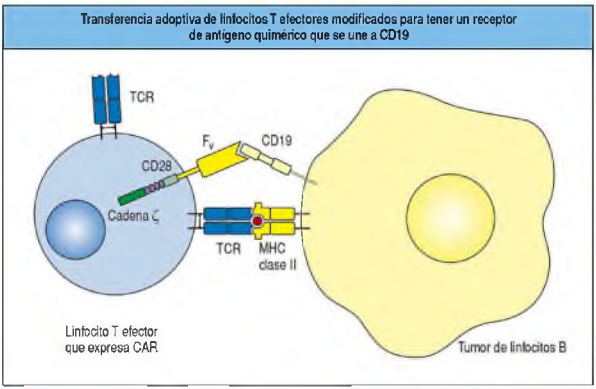


Figura 17-21 Mecanismo de acción de un receptor de antígeno quimérico anti-CD19. Al explorar receptores de antígeno quimérico (CAR) potenciales en la inmunoterapia del cáncer, los tumores de linfocitos B han sido el blanco principal. Muchos de los CAR son específicos del componente CD19 del correceptor de linfocitos B. Los linfocitos T aislados de la sangre del paciente están modificados para expresar el CAR y después se infunden de vuelta al paciente. El CAR en los linfocitos T forma una unión estrecha con CD19 en la célula tumoral y proporciona señales fuertes que activan las funciones efectoras del linfocito T. Aquí se muestra un linfocito T que tiene un receptor de linfocito T específico de tumor, que aumentará por la actividad del CAR. Los linfocitos T que no son específicos para el tumor también se convierten en un blanco dentro del tumor para CAR (no se muestra).

17-14 La respuesta antitumoral de los linfocitos T γ:δ y las células NK puede aumentarse

Dos propiedades de los linfocitos T γ:δ los hacen células atractivas para manipular con el propósito de aumentar la respuesta inmunitaria del paciente al cáncer. Una es que los linfocitos T γ:δ expresan diversas combinaciones de receptores que les permiten reconocer y responder a las diferencias entre las células malignas y las saludables (véase la sección 12-10). La otra es que pueden activarse ya sea *in vivo* o *in vitro* mediante la simple administración de un fosfoantígeno como zoledronato (véase la figura 12-24, p. 350). Aunque varios estudios han sido capaces de aumentar las cifras y la activación de los linfocitos T γ:δ en pacientes con diversos cánceres, aún falta para lograr beneficios clínicos significativos. La aplicación clínica está limitada por nuestro conocimiento y comprensión incompletos de los antígenos que los linfocitos T γ:δ reconocen en las células tumorales y la forma en que los reconocen.

El mecanismo por el que los anticuerpos monoclonales terapéuticos exterminan a las células tumorales es la citotoxicidad celular dependiente de **anticuerpos mediada por células NK (ADCC)**. Al unirse al antígeno de la célula tumoral, con los dos grupos Fab y al FcγRIII en la célula NK con Fc, el anticuerpo monoclonal crea una fuerte adhesión entre las dos células (**figura 17-22**). Las señales de activación generadas por FcγRIII se ven aumentadas por las señales provenientes de NKG2D y otros receptores de células NK para activar la maquinaria citotóxica de las células NK. Sin embargo, una característica indeseable de ADCC es que la activación de las células NK va seguida por la eliminación de FcγRIII de la superficie de las células NK a través de la acción de la metaloproteinasa ADAM33. El añadir un inhibidor de la metaloproteinasa al esquema de tratamiento del paciente aumenta la eliminación de células tumorales por ADCC.

La célula NK extermina a la célula tumoral mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo

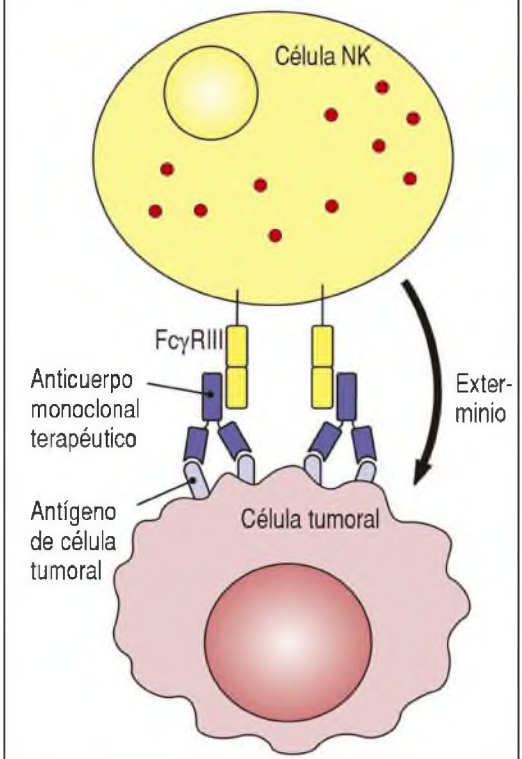


Figura 17-22 Muchos anticuerpos monoclonales terapéuticos contra el cáncer actúan llevando las células tumorales al ADCC mediado por células NK. Estos anticuerpos se unen al antígeno de superficie celular de las células tumorales, por ejemplo Cd20. Las regiones Fc de los anticuerpos activan FcγRIII en una célula NK, que entonces es activada para exterminar a la célula tumoral.

El mieloma múltiple es un tumor de los plasmocitos que altera la médula ósea y con frecuencia resulta en la síntesis de grandes cantidades de un anticuerpo monoclonal. No hay un tratamiento satisfactorio y la media de tiempo de supervivencia es de 3 a 7 años. En consecuencia, existe la necesidad de encontrar nuevos abordajes para el tratamiento. Los esquemas actuales consisten en lenalidomida (un fármaco de molécula pequeña relacionado con talidomida), que bloquea la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y tiene efectos variados sobre los linfocitos, y la dexametasona, un esteroide inmunosupresor. El inhibidor de proteasoma bortezomib también se utiliza para tratar el mieloma múltiple. Este fármaco inhibe la proliferación de células tumorales, induce apoptosis de las células tumorales y al limitar el suministro de péptidos reduce la expresión de superficie de MHC clase I y hace a las células tumorales más susceptibles al exterminar a las células NK. Otro tratamiento para el mieloma múltiple es el anticuerpo monoclonal anti-CD319 humanizado elotuzumab, que opsoniza las células tumorales y las hace buenos blancos para las células NK. Aumentando esta función terapéutica, anti-CD319 inhibe las interacciones nutrientes entre las células tumorales y las células de la médula ósea que promueven la proliferación y supervivencia de las células tumorales. La combinación de bortezomib y elutuzumab mejora el beneficio clínico que cualquiera de ambos fármacos poseen individualmente.

Una estrategia potencial para mejorar la respuesta de las células NK a las células tumorales es utilizar un anticuerpo monoclonal que se una a los KIR inhibitorios (véase la sección 12-4) en las células NK y evitar la activación de los ligandos MHC clase I. Hoy día se está estudiando un anticuerpo monoclonal humanizado (lirilumab) que se une a todos los KIR específicos de HLA-C y bloquea la unión a ligandos, y la señalización inhibitoria se analiza en estudios clínicos como un tratamiento para el mieloma múltiple.

17-15 Las respuestas de los linfocitos T a los tumores pueden mejorarse mediante la transferencia adoptiva de células dendríticas activadas por antígeno

Una forma posible de mejorar la respuesta inmunitaria a los antígenos tumorales es aislar las células dendríticas del paciente, cultivarlas *in vitro* con un antígeno tumoral y después infundir de vuelta al paciente las células dendríticas preparadas con antígeno. Esta forma de inmunoterapia se utiliza como tratamiento para pacientes con cáncer de próstata metastásico en etapa avanzada. Los monocitos aislados de la sangre del paciente se cultivan con una proteína de unión recombinante llamada sipuleucel T que consiste de fosfatasa ácida prostática, un antígeno mayor de las células tumorales prostáticas, unido al factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) de citocina. Cuando GM-CSF se une a su receptor en los monocitos, activa las células y las lleva por una vía de diferenciación para volverse más similares a las células dendríticas. Cuando el receptor y el GM-CSF unidos se internalizan y son llevados a los endosomas y los lisosomas para su degradación, la fosfatasa ácida prostática los acompaña. Esto facilita el procesamiento del antígeno en los péptidos y su presentación a la superficie del monocito por las moléculas MHC clase II.

En este punto, los monocitos preparados con antígeno se infunden por vía intravenosa al paciente, donde se dirigen al bazo y pueden presentar los antígenos peptídicos a los linfocitos T CD4 vírgenes específicos de antígeno (**figura 17-23**). También es posible que la presentación cruzada de los péptidos derivados del antígeno sipuleucel T ocurra en el cultivo *in vitro* y en ese caso también se establecería una respuesta de linfocitos T CD8. El efecto del tratamiento es extender la vida del paciente en una media de 4 meses. Aunque al parecer es un efecto modesto, los pacientes que se están tratando con sipuleucel T tienen una esperanza de vida tan breve que 4 meses puede resultar un periodo significativo. En 2010, sipuleucel T fue aprobado para usarse en Estados Unidos y es el primer ejemplo aprobado de lo que se ha llamado una **vacuna terapéutica contra el cáncer**.

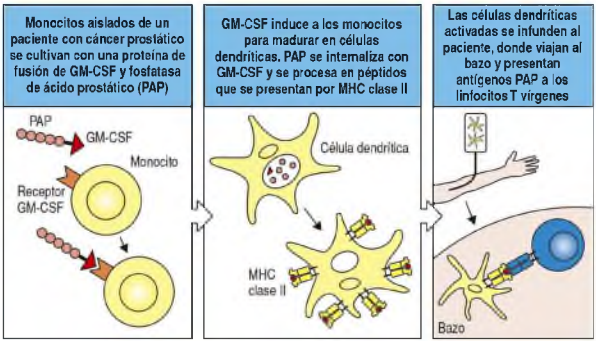


Figura 17-23 Transferencia adoptiva de células dendríticas cargadas *in vitro* con antígenos tumorales. Los monocitos se aíslan a partir de una muestra de sangre obtenida de un paciente con cáncer prostático y se cultivan con sipuleucel T, una proteína de fusión de antígeno de cáncer prostático (fosfatasa de ácido prostático) y un factor de crecimiento para monocitos, GM-CSF (recuadro izquierdo). Los monocitos se diferencian en células dendríticas y presentan péptidos derivados del antígeno canceroso en las moléculas MHC clase II (recuadro central). Las células dendríticas se cultivan e infunden por vía intravenosa de vuelta al paciente (recuadro derecho).

17-16 Los anticuerpos monoclonales son herramientas valiosas para el diagnóstico del cáncer

Los anticuerpos monoclonales y otras formas de análisis molecular han mejorado de manera considerable la precisión con la que los médicos pueden identificar un tumor y distinguirlo de otros tumores estrechamente relacionados. Esto es de gran importancia debido a que un tratamiento que es eficaz contra un tipo de tumor no siempre es el mejor para un tumor relacionado. Un ejemplo de una familia de tumores relacionados son los tumores de linfocitos B que corresponden a todas las etapas de diferenciación de los linfocitos B y se tratan de distintas maneras (véase la figura 6-23, p. 171).

El linfoma de Burkitt se deriva de linfocitos B de centro germinal y, al igual que los centroblastos, este tumor tiene un crecimiento rápido y es por tanto agresivo, pero potencialmente curable con un esquema de quimioterapia. Para ser eficaz, el tratamiento mejora si hay un diagnóstico temprano y preciso. En la **figura 17-24** se muestra cómo el tejido de una biopsia tumoral puede teñirse de tres formas complementarias para diagnosticar o confirmar un diagnóstico de linfoma de Burkitt. La tinción histológica clásica con tintes de hematoxilina y eosina brinda una apariencia diagnóstica de "cielo estrellado" que surge de dos tipos de células. La mayoría de ellas son células tumorales pequeñas de división rápida (figura 17-24, recuadro izquierdo).

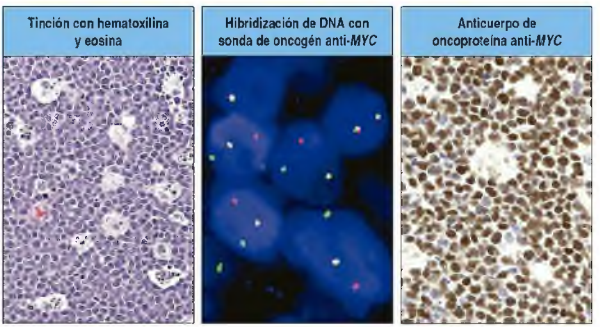


Figura 17-24 Caracterización del linfoma de Burkitt mediante el análisis de las células, genes y proteínas. Histología clásica de un corte de tumor con tinción de hematoxilina y eosina que presenta una apariencia de "cielo estrellado" en el que una masa de células de linfoma forman el cielo y los macrófagos que devoran el tumor representan las estrellas (recuadro izquierdo). El análisis del genoma de las células tumorales con sondas fluorescentes rojas y verdes que reconocen secuencias cerca de los extremos del protooncogén MYC en el cromosoma 8 distingue las células que tienen las traslocaciones características del linfoma de Burkitt. En un cromosoma 8 normal, tanto la sonda roja como la verde se hibridizan con el gen MYC intacto, otorgando un color amarillo. En un cromosoma 8 traslocado, la sonda roja se hibridiza al cromosoma 8, pero la sonda verde se hibridiza a otro cromosoma que contiene el locus de inmunoglobulina involucrado en la traslocación. Las células normales tendrán dos manchas amarillas y las células tumorales tendrán una mancha amarilla, una roja y una verde (recuadro central). El teñir una sección del tumor con anticuerpo específico para la oncoproteína MYC muestra una tinción intensa de las células tumorales, pero no de los macrófagos, con el anticuerpo (recuadro derecho). Imágenes cortesía de Yasodha Natkunam.

Una característica diagnóstica del linfoma de Burkitt es la traslocación causal entre el protooncogén MYC en el cromosoma 8 y uno de los locus de inmunoglobulina; ya sea el locus de la cadena pesada en el cromosoma 14, el locus de la cadena ligera κ en el cromosoma 2 o el locus de la cadena ligera λ en el cromosoma 22 (véase la figura 6-14, p. 161). Estas traslocaciones surgen de una hipermutación somática aberrante. La presencia de una traslocación en las células tumorales se valora usando sondas de DNA que se hibridizan en secuencias en cualquier lado del punto de quiebre en el protooncogén MYC. Un cromosoma 8 normal reacciona con ambas sondas en tanto que un cromosoma 8 traslocado reacciona sólo con una de ellas (figura 17-24, recuadro central). En una célula normal, las sondas reaccionan sólo con las dos copias del cromosoma 8, en tanto que en una célula neoplásica las sondas reaccionan con un cromosoma adicional, que tiene ya sea un locus de cadena ligera o de cadena pesada de inmunoglobulina. Así, los tres cromosomas se vuelven fluorescentes en las células tumorales en comparación con los dos cromosomas en las cadenas normales. El gen quimérico que es creado por la traslocación produce una proteína de fusión llamada oncoproteína MYC. Así, una tercera forma de valorar células tumorales potenciales es teñirlas con un anticuerpo monoclonal específico para la oncoproteína MYC. Las células tumorales reaccionan fuertemente con este anticuerpo, mostrando de forma independiente que son, de hecho, células tumorales. En contraste, los macrófagos carecen de MYC y no se tiñen con el anticuerpo (figura 17-24, recuadro derecho).

Aunque la enfermedad de Hodgkin fue uno de los primeros tumores en tratarse con éxito mediante radioterapia, el origen del tumor como un centro germinal de linfocito B se descubrió apenas hace poco. Esto se debe a que sólo 1% de la masa del linfoma de Hodgkin corresponde a células tumorales y éstas son muy distintas a nivel morfológico y funcional de los linfocitos B. Las células tumorales, denominadas células de Reed-Sternberg tienen una apariencia característica de ojos de búho (figura 17-25, primer recuadro). Estas células tienden a estar separadas entre sí y están rodeadas por el microambiente de células inflamatorias que crean (véase la introducción del capítulo). Una propiedad característica del linfoma de Hodgkin es la ausencia de PAX5 (figura 17-25, segundo recuadro), el factor de transcripción definitorio del linaje de los linfocitos B (véase la página 159). En consecuencia, hay una ausencia de vías de señalización de linfocitos B que incluyen señalización del receptor de linfocitos B. Las células tumorales expresan CD30 (figura 17-25, tercer recuadro) y CD15 (figura 17-25, cuarto recuadro), marcadores relacionados con células presentadoras de antígeno, lo que ayuda a distinguir entre el linfoma de Hodgkin y otros linfomas más grandes de linfocitos B.

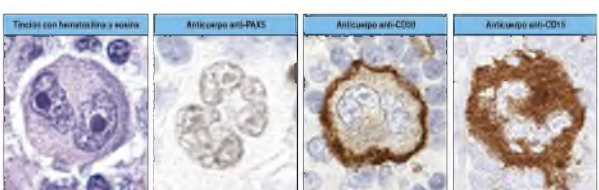


Figura 17-25 El linfoma de Hodgkin es causado por linfocitos B que han perdido características de linfocitos B. En los tumores de esta enfermedad, los linfocitos B malignos son una minoría de las células. Tienen una morfología característica con "ojos de búho" y están separadas entre sí y rodeadas por células inflamatorias (primer recuadro). La regulación a la baja de PAX5 es característica del linfoma de Hodgkin (segundo recuadro). La falta de este factor de transcripción abroga la señalización del receptor de linfocitos B. La expresión de superficie celular de CD30 (tercer recuadro) y CD15 (cuarto recuadro) proporcionan blancos para inmunoterapia. Imágenes cortesía de Yasodha Natkunam.

El linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) es un linfoma de linfocitos T que se distingue por sus grandes células en forma de herradura (figura 17-26, recuadro izquierdo). La mutación clave que define este tumor

es una traslocación entre el gen de cinasa de linfoma anaplásico (ALK) en el cromosoma 2 y el gen de nucleofosmina en el cromosoma 5. Este gen quimérico codifica una proteína de fusión oncógena que se acumula dentro del núcleo y el citoplasma de las células tumorales, dándoles un patrón de tinción característico y diagnóstico (figura 17-26, recuadro central). Las células tumorales expresan CD30 en la superficie celular, que se usa como un blanco para los anticuerpos monoclonales inmunoterapéuticos.

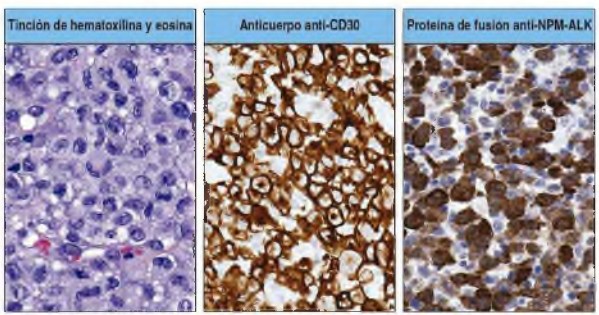


Figura 17-26 El linfoma anaplásico de células grandes es un tumor de linfocitos T con morfología distintiva y traslocación cromosómica. Las células de este tumor son grandes y tienen una forma característica de herradura (recuadro izquierdo). Tienen una traslocación entre el gen de cinasa de linfoma anaplásico y el gen de nucleofosmina. La proteína de fusión que se produce a partir del gen quimérico es oncógena y se acumula en el núcleo y en la citoplasmina (recuadro central). El tumor expresa CD30 en la superficie celular, que se usa como blanco para el tratamiento que incluye anticuerpos anti-CD30 acoplados con una toxina. Imagen cortesía de Yasodha Natkunam.

17-17 Los anticuerpos monoclonales contra antígenos de superficie celular se usan cada vez más en el tratamiento del cáncer

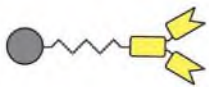
Los anticuerpos monoclonales humanizados que reconocen componentes de superficie celular de las células tumorales se usan cada vez más como tratamientos contra el cáncer. Pueden administrarse solos como "anticuerpos desnudos" o como conjugados con una toxina o un isótopo radiactivo. Los anticuerpos desnudos pueden reducir el crecimiento tumoral al inhibir las funciones de los receptores de señalización y al opsonizar las células tumorales, que permiten la fijación del complemento y la fagocitosis (véase la sección 17-14) o la exterminación por las células NK. El anticuerpo anti-CD52 también puede inducir apoptosis. Todos excepto uno de los anticuerpos mencionados en la **figura 17-27** se dirige a un componente de la superficie celular. La excepción, un anticuerpo específico para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), tiene un efecto diferente: neutraliza esta citocina y evita la angiogénesis que es necesaria para que los tumores crezcan.

Anticuerpos monoclonales para tratar el cáncer		
Anticuerpos desnudos		
Trastuzumab IgG1	Cáncer de mama	Inhibición de la señalización ERBB2
Bevacizumab IgG1	Cáncer de colon	Inhibición de la señalización VEGF
Cetuximab IgG1	Carcinoma escamocelular	Inhibición de la señalización EGFR, ADCC
Panitumab IgG2	Carcinoma colorrectal	Inhibición de la señalización EGFR
Ipilimumab IgG1	Melanoma	Inhibición de la señalización CTLA4
Rituximab IgG1	Linfoma de linfocitos B no Hodgkin CD20+, leucemia linfocítica crónica	ADCC mediante unión a CD20
Alemtuzumab IgG1	Tratamiento único para leucemia linfocítica crónica de linfocitos B	Unión a CD52, apoptosis, y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)
Ofatumumab IgG1	Cáncer de colon	Unión a CD20, ADCC, CDC
Anticuerpos conjugados		
Brentuximab–vedotina IgG1	Linfoma de Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes	Unión a CD30, suministro de la toxina auristatina
Ibritumomab IgG marcado con ^{90}Y	Linfoma no Hodgkin folicular	Unión a CD20 y suministro del isótopo radiactivo ^{90}Y

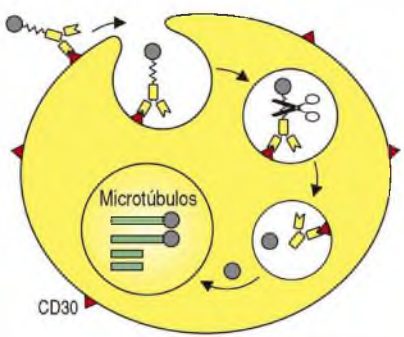
Figura 17-27 Anticuerpos monoclonales humanizados usados en el tratamiento del cáncer. Aquí se muestran los anticuerpos terapéuticos que se han aprobado para tratamiento del cáncer. Los anticuerpos desnudos no se han modificado y ejercen su efecto terapéutico al unirse a las células tumorales y llevarlas a su exterminio mediado por el receptor Fc por parte de las células NK o fagocitos, o a su eliminación mediada por complemento. Los anticuerpos conjugados se han modificado a nivel químico de modo que estén enlazados a una forma inactíva de la toxina, como vedotina, o a un isótopo radiactivo, como itrio 90. Los anticuerpos suministran la toxina o el isótopo específicamente a la superficie de las células cancerosas, donde envenenan o irradian a las células y provocan su muerte.

Un segundo uso de los anticuerpos monoclonales en la terapia del cáncer no se basa en las funciones efectoras naturales de los anticuerpos. Más bien, los anticuerpos se usan para llevar un agente tóxico el cual destruye las células a las que el anticuerpo se une. El anticuerpo brentuximab es específico para CD30, un marcador de linfocitos B activados. Como conjugado, brentuximab–vedotina (en el que brentuximab está unido a la citotoxina auristatina mediante un enlace con escisión de catepsina) se ha aprobado como un tratamiento de último recurso para el linfoma de Hodgkin y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico. Al unirse a CD30 en la superficie de las células de linfoma, el conjugado pasa por endocitosis. En los lisosomas, el fármaco se escinde del anticuerpo mediante la catepsina celular. Una vez liberado, el fármaco entra al núcleo y previene la división celular al bloquear la polimerización de tubulina (**figura 17-28**). Los conjugados de una toxina biológica y un anticuerpo se denominan **inmunotoxinas**. La ventaja potencial de las inmunotoxinas sobre la quimioterapia ordinaria es que el poder destructor de la toxina se dirige de manera más específica a las células tumorales y se aleja de los tejidos normales en proliferación. Auristatina es tan tóxica que sólo puede administrarse cuando está conjugada con un anticuerpo.

Anti-CD30 se conjuga a auristatina mediante un enlazador escindible de catepsina



El conjugado se une a CD30 y es internalizado por la célula de linfoma. El conjugado se escinde en los endosomas mediante catepsina. Auristatina entra al núcleo y se une a los microtúbulos



Linfoma de Hodgkin o linfoma anaplásico de células grandes

La célula del linfoma no puede formar un haz mitótico, es incapaz de dividirse y muere por apoptosis

Figura 17-28 Los anticuerpos se utilizan para dirigir toxinas a las células tumorales. En este ejemplo, el anticuerpo anti-CD30 brentuximab está acoplado al fármaco citotóxico auristatina mediante un enlazador con escisión de catepsina. En conjunto, el enlazador y la auristatina se denominan vedotina. El conjugado brentuximab–vedotina se usa como tratamiento de último recurso para el linfoma de Hodgkin y el linfoma anaplásico de células grandes. Después de que el anticuerpo ha unido el conjugado a CD30 en la superficie de las células tumorales, se internaliza en los endosomas, donde la catepsina escinde al enlazador y libera auristatina. Este potente fármaco antimitótico pasa al núcleo, donde se une a los microtúbulos y evita que formen el haz mitótico. Esto previene la división celular e induce la muerte de la célula tumoral por apoptosis.

Ibritumomab es un anticuerpo anti-CD20 que se conjuga con isótopos radiactivos y se emplea para tratar el linfoma no Hodgkin. Cuando se conjuga con indio 111 se utiliza primero para visualizar el tumor al detectar la radiación γ del indio 111. Como tratamiento, el anticuerpo se conjuga con itrio 90, que destruye las células tumorales con su radiación β. La ventaja potencial de este conjugado de anticuerpo radiactivo sobre la radioterapia ordinaria es su mayor precisión. La radiación no tiene que pasar por otros tejidos (y dañarlos) para llegar al tumor, sino que se genera directamente en la superficie de las células tumorales (**figura 16-29**).

Anti-CD20 conjugado
al radionúclido
El anticuerpo radiactivo se une a
los linfocitos B malignos y los irradia
La radiación daña el DNA
de las células y las extermina

Figura 17-29 Los anticuerpos pueden dirigir los isótopos radiactivos a la superficie de la célula tumoral. Los conjugados de los anticuerpos anti-CD20 con isótopos radiactivos se usan para irradiar y exterminar al linfoma no Hodgkin de linfocitos B.

Resumen del capítulo 17

El cáncer, una enfermedad que puede afectar cualquier tejido del cuerpo, resulta de la proliferación descontrolada de células humanas. Cada caso de cáncer deriva de una sola célula que ha experimentado transformación maligna, un proceso que requiere mutaciones en varios genes importantes para su supervivencia y división celular. Las células cancerosas se disocian de los mecanismos que mantienen la integridad tisular, y compiten cada vez más con las células normales por alimento y espacio dentro del cuerpo humano. Con el tiempo, el efecto de la competencia se manifiesta como enfermedad y al final la muerte. Cada cáncer es único, y muere con la persona en que se originó.

Las principales defensas contra el cáncer son intrínsecas a cada célula del cuerpo. Se trata de los procesos celulares normales que vigilan la integridad del DNA y controlan su duplicación y la división celular; estos procesos destruyen las células que crecen de manera anormal, y aseguran que sean necesarias múltiples mutaciones para que ocurra la transformación maligna. Factores ambientales como sustancias químicas, radiación y virus que mutan, reordenan y cambian la expresión de los genes humanos y aumentan la probabilidad de cáncer.

La segunda línea de defensa contra el cáncer es el sistema inmunitario, que puede detectar los antígenos tumorales debido a las anormalidades en las células transformadas por medio del mismo conjunto de mecanismos que se emplean para reaccionar a las células infectadas por virus. El sistema inmunitario vigila el cuerpo en busca de cáncer incipiente, y quizás elimina la mayoría de las células transformadas que escapan a las defensas intrínsecas en una fase temprana. Los cánceres exitosos que con el tiempo se manifiestan como enfermedad y son diagnosticados por los oncólogos son aquellos que han superado la respuesta inmunitaria. Después de la transformación, la población creciente de células cancerosas continúa acumulando nuevas mutaciones, que pueden dar como resultado nuevas variantes de células tumorales que evaden o suprimen la inmunorrespuesta. Aunque es posible detectar anticuerpos y linfocitos T CD8 citotóxicos específicos de tumor en pacientes con cáncer, estas respuestas inmunitarias no pueden controlar o eliminar la enfermedad.

En los últimos ocho años, el uso de anticuerpos monoclonales humanos para el tratamiento del cáncer ha pasado de ser un campo emergente y

experimental a convertirse en una práctica exitosa y establecida. Lo que ahora está surgiendo es una nueva forma experimental y emocionante de modificar los linfocitos T y las células NK para darles receptores adicionales y sintéticos, lo que les permite unirse a tumores con una avidez mucho mayor que la que es posible con los receptores linfocíticos naturales.

Preguntas

17-1 Indique si cada uno de los siguientes enunciados es verdadero (V) o falso (F).

a. El cáncer es una enfermedad que afecta sobre todo a los ancianos
b. El cáncer es más prevalente en las sociedades industrializadas que tienen una mayor esperanza de vida
c. Las células cancerosas se forman cuando surge una sola mutación que inhabilita los controles normales de proliferación celular y apoptosis
d. Las células cancerosas suelen eliminarse por mecanismos inmunitarios similares a las defensas antivirales
e. La mayoría de los tratamientos contra el cáncer producen una remisión total
f. La mayoría de los cánceres son causados por virus oncógenos
g. Los individuos con inmunodeficiencia y los pacientes con trasplantes que toman fármacos inmunosupresores tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer

17-2 ¿Cuáles son las siete características clínicas de las células cancerosas que contribuyen a su capacidad para establecer la enfermedad?

17-3 Todos los siguientes enunciados relacionados con los protooncogenes son correctos excepto _____.

a. El genoma humano codifica más de 100 protooncogenes.
b. Algunos protooncogenes codifican proteínas que participan en la transducción de señal
c. La transcripción de algunos genes está regulada por proteínas codificadas por protooncogenes
d. La función normal de los protooncogenes es prevenir la replicación indeseable de las células mutantes
e. Los protooncogenes mutados que dan origen al cáncer se denominan oncogenes
f. Un protooncogén mutado puede alterar la forma en que funcionan los factores del crecimiento o sus factores de crecimiento

17-4 Todos los siguientes enunciados se relacionan con antígenos CT, excepto _____.

a. Expresados por espermatozoides inmaduros en los testículos

b. La mitad se codifican en el cromosoma X
c. Generados por escisión de péptidos
d. Expresados por células trofoblásticas durante el desarrollo fetal
e. Clasificados como antígenos relacionados con tumores

17-5 Todos los siguientes son ejemplos de cómo los tumores o el microambiente en que se desarrollan suprimen las respuestas inmunitarias excepto por _____.
a. Inducción de anergia de linfocitos T
b. Empalme peptídico de autoproteínas
c. Escisión de las glucoproteínas MIC de las superficies de las células tumorales
d. Reclutamiento inducido por TGF-β de linfocitos T regulatorios
e. Liberación de TGF-β e IL-10 por los linfocitos T regulatorios

17–6 Cuando se trasplantan células del tumor primario de un donador a un receptor incompatible a MHC, ¿cuál de los siguientes es probable que ocurra?
a. Las células somáticas del receptor presentan transformación neoplásica
b. Se desarrolla un segundo tumor localizado en el receptor en el sitio de infección
c. Los linfocitos T alorreactivos del receptor eliminan las células tumorales
d. Las células troncales de cáncer en el trasplante permanecen silenciosas con el potencial de reactivarse si el receptor se encuentra inmunocomprometido
e. Las proteasas séricas en el receptor escinden MIC de la superficie de las células tumorales, lo que permite a estas células evadir la detección inmunitaria

17-7 ¿Cuál de los siguientes enunciados no es verdadero con relación a los papilomavirus humanos (VPH)?
a. VPH causa cánceres genitales, anales, orales y de la garganta, y verrugas genitales
b. Hay más de 100 diferentes genotipos de VPH pero las vacunas sólo se elaboran contra dos (bivalente) o cuatro (tetravalente) genotipos
c. VPH tiene un genoma con DNA pequeño

d. VPH codifica las proteínas E6 y E7, que incapacitan *p53* y Rb; con el tiempo esto puede causar transformación maligna
e. Alrededor del 95% de los individuos infectados con VPH producen anticuerpos contra la región variable de la cápside viral L1
f. Las vacunas contra VPH son ineficaces en individuos que tienen una infección establecida

17-8 Empareje el término en la columna A con su descripción en la columna B.

Columna A	**Columna B**
a. Antígenos relacionados con el tumor	1. Más resistente a la quimioterapia y radiación que las células tumorales
b. Empalme peptídico	2. Antígenos peptídicos novedosos que surgen de virus, alteraciones genómicas y proteínicas, empalme aberrante de mRNA y empalme peptídico
c. Células troncales de cáncer	3. Formación de enlaces peptídicos en el proteasoma que produce una secuencia de aminoácidos no contiguos que no se encuentra en la proteína nativa
d. Glucoproteínas MIC solubles	4. Surgen de la reactivación de genes normalmente silenciados o de la sobreexpresión de genes
e. Antígenos específicos del tumor	5. Fomentan la eliminación de NKG2D de las superficies de los linfocitos

17-9 Los inhibidores de la metaloproteasa ADAM33 en ocasiones se coadministran con anticuerpos monoclonales antitumorales para poder _____.

a. Bloquear la angiogénesis
b. Inhibir la función de los proteasomas en las células tumorales
c. Aumentar el exterminio de células NK por ADCC
d. Promover la diferenciación de las células dendríticas
e. reducir la expresión de superficie de MHC clase I en las células tumorales

17-10

A. Explique el mecanismo por el cual ipilumumab ejerce su función inhibitoria en el contexto del tratamiento del cáncer.
B. (i) ¿Qué tipo de cáncer se ha tratado con ipilumumab? (ii) ¿Con qué éxito?

17–11
A. Describa dos estrategias diferentes para introducir receptores de alta afinidad específicos del tumor en los linfocitos T para transferencia de linfocitos T adoptados.
B. ¿Qué característica se relaciona con una de estas estrategias que restringen su aplicación a un pequeño cohorte de pacientes?
C. Describa una aplicación clínica específica relacionada con la otra estrategia.

17-12 Todas las siguientes son características de sipuleucel T, excepto _____.
a. Consiste de GM-CSF
b. Inhibe interacciones nutritivas entre células tumorales y células de la médula ósea
c. Impulsa a los monocitos para que se diferencien en células dendríticas
d. Fue la primera vacuna terapéutica aprobada para el cáncer
e. Consiste de fosfatasa ácida prostática
f. Da origen a péptidos que son presentados por moléculas MHC clase II

17-13 Describa la diferencia entre (A) "anticuerpos desnudos" y (B) anticuerpos conjugados en el contexto de usar anticuerpos monoclonales humanizados para la eliminación del tumor.

17-14 Los anticuerpos monoclonales se usan en el tratamiento del cáncer debido a su capacidad para _____. (Elija todos los que apliquen.)
a. Dirigirse a las células tumorales para respuestas inmunitarias como ADCC u opsonización
b. Suprimir las células regulatorias
c. Enviar moléculas radiactivas para dar seguimiento al estado de la metástasis
d. Fomentar la expresión de antígenos específicos del tumor
e. Conjugarse a los fármacos citotóxicos para exterminar las células

tumorales

17–15 Daichi Yamada, de 65 años de edad, inmigró a California para vivir con su hijo después de que el tsunami de Fukushima y el desastre de la planta nuclear destruyeron su comunidad en 2011. En fechas recientes comenzó a quejarse de fatiga, dolor en el costado izquierdo, plenitud abdominal y sudores nocturnos. Su hijo hizo una cita para una revisión médica, y la biometría hemática mostró elevación de basófilos y eosinófilos. Las pruebas de médula ósea revelaron la presencia del cromosoma Filadelfia mediante hibridización con fluorescencia *in situ* (FISH), confirmando el reacomodo entre los cromosomas 9 y 22, que ocurre en el 95% de los casos de leucemia mielógena crónica (CML). También tenía aumento en el tamaño de su bazo e hígado. Se estableció un diagnóstico de CML y se inició el tratamiento con el inhibidor de la tirosina cinasa mesilato de imatinib. A lo largo de las siguientes 4 a 8 semanas, la médula ósea de Daichi mostró recrecimiento de las poblaciones de células troncales normales y se restauraron proporciones estables de leucocitos. ¿Cuál de los siguientes genes se relaciona con la traslocación cromosómica de la CML?

a. *p53* y Rb
b. MIC-A y NKG2D
c. MAGEA1 y MAGEA3
d. PD-L1 y PD-L2
e. BCR y ABL

17–16 A los 63 años de edad, Laura B. fue tratada con éxito mediante quimioterapia y radiación contra el cáncer del epitelio de la vejiga urinaria. Sin embargo, en una cita de seguimiento con su oncólogo, las pruebas revelaron que el cáncer había vuelto. Su médico optó por intentar una estrategia distinta encaminada a inducir *in situ* un estado de inflamación crónica para estimular una respuesta inmunitaria antitumoral. ¿Cuál de los siguientes es el curso de acción más probable?

a. Vacunación intramuscular con la vacuna BCG
b. Vacunación intradérmica con antígenos tumorales derivados de las células tumorales de la paciente obtenidas por biopsia vesical
c. Infusión intravenosa de un anticuerpo monoclonal específico para IL-10, una citocina intravenosa
d. Infusión intravenosa de las células tumorales de la paciente

transfectadas *ex vivo* con un gen que codifica IL-13, una citocina antiinflamatoria

e. Terapia coadyuvante intravesical con vacuna BCG vía instilación vesical

Respuestas

Capítulo 1

1-1

A. Los tejidos linfoides primarios (o centrales) son la médula ósea (y el hígado en el feto) y el timo. Los principales tejidos linfoides secundarios (o periféricos) son los ganglios linfáticos, bazo y tejidos linfoides relacionados con la mucosa (MALT). El último de éstos incluye tejido linfoide relacionado con el intestino (GALT), como las amígdalas, adenoides, apéndice y placas de Peyer, y los tejidos linfoides relacionados con los bronquios (BALT).

B. Los tejidos linfoides primarios (o centrales) son los sitios anatómicos donde los linfocitos completan su desarrollo y alcanzan el estado de maduración requerido para el reconocimiento de, y la respuesta a, un patógeno potencial. Los linfocitos B maduran en la médula ósea y el hígado fetal y los linfocitos T maduran en el timo. Ambos linajes de linfocitos se derivan de una célula troncal hematopoyética común. Los tejidos linfoides secundarios (o periféricos) proporcionan los sitios anatómicos donde los linfocitos encuentran a los antígenos y donde se inducen las respuestas inmunitarias. El antígeno se transporta a los tejidos linfoides secundarios mediante un vaso linfático aferente y es retenido en el tejido linfoide para encontrarse con linfocitos que portan receptores específicos de antígenos.

1–2 d

1–3 a—2; b—4; c—1; d—3; e—5

1–4 a

1–5 a

1–6 a

1–7 e

1–8 d

1–9 a

1–10 b

1–11 En la mayoría de los casos se requiere una respuesta innata previa a la infección para que los linfocitos se activen y produzcan una respuesta inmunitaria adaptativa. En la respuesta inmunitaria, los macrófagos

activados por moléculas relacionadas con patógenos, liberan citocinas que promueven inflamación, hacen más lenta la diseminación de la infección y ayudan a activar una respuesta inmunitaria adaptativa en los órganos linfoides periféricos.

1–12 **Racional:** la respuesta correcta es c. La asplenia congénita está presente en familias y es resultado de una producción insuficiente de la proteína ribosómica SA, la cual es necesaria para que se desarrolle el bazo. La paciente heredó el gen defectuoso de uno de sus padres biológicos. Las infecciones con bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, que están rodeadas por una gruesa cápsula de polisacárido y son resistentes a la fagocitosis, son particularmente problemáticas en niños con asplenia congénita, debido a que el bazo es el órgano linfoide que filtra la sangre y evita que las bacterias entren al torrente sanguíneo y causen sepsis. Las defensinas son una de las muchas sustancias antimicrobianas que defienden las superficies epiteliales, por lo que su ausencia tiene pocas probabilidades de superar las defensas del huésped, como se aprecia en este caso. Una inmunodeficiencia en la producción de inmunoglobulinas o receptor de linfocitos T, o la incapacidad de activar complemento, causaría un mayor riesgo de presentar infecciones bacterianas, no sólo de bacterias encapsuladas en el torrente sanguíneo, y se hubieran registrado numerosas infecciones en la paciente desde su nacimiento si alguna de estas proteínas no hubiera sido funcional.

Capítulo 2

2–1 b

2–2 c

2–3 d

2–4 La respuesta de inmunidad innata debe tener una forma apropiada para poder acceder al compartimiento particular de una infección en curso. Si existe un patógeno en los espacios o superficies extracelulares, las moléculas solubles, como los complementos y los péptidos antimicrobianos son eficaces para erradicar el patógeno. Sin embargo, algunos patógenos residen en compartimientos intracelulares, como el núcleo, el citosol o las vesículas. Si los patógenos están cercados dentro de una vesícula, la respuesta de inmunidad innata indica a la célula infectada que dirija los mecanismos antimicrobianos al interior de la vesícula para erradicar microbios viables. Los macrófagos realizan este tipo de actividad antimicrobiana. Si los patógenos se replican con libertad en el núcleo o el citosol, entonces los mecanismos innatos son más agresivos y se dirigen a exterminar a la célula infectada.

2–5 b

2–6 d

2–7 c

2–8 d

2–9 a—1; b—2; c—3; d—4; e—5

2–10 e

2–11 c

2–12 a—3; b—1; c—4; d—2; e—5

2–13 a

2–14 **Racional:** la respuesta correcta es d. En ausencia de la proteína de control de complemento CD59 (protectina), que normalmente previene el reclutamiento de C9 por el complejo de C5b, C6, C7, y C8 en las células humanas, la formación del complejo de ataque de membrana por las tres vías de complemento no se regula por completo, y la célula del huésped es más susceptible a lisis. Debido a que C5 debe convertirse primero a C5b para iniciar la formación de este complejo, si C5 se bloquea con eculizumab, entonces C5b no estará disponible y la superficie del eritrocito

no sufrirá lisis. La opción a es incorrecta porque es C5a y no C5 la que es una anafilatoxina, y es la formación de un poro de transmembrana, no la inflamación, la que provoca la lisis del eritrocito. La opción b es incorrecta porque la producción de la convertasa de C5 no requiere C5; C3b2Bb es la convertasa C5 de la vía alternativa y C4b2a3b es la convertasa C5 de lectina y las vías clásicas. Por último, la opción c es incorrecta debido a que la formación de ancla GPI no se inhibe por C5; los individuos normales con C5 funcional son capaces de formar anclas GPI siempre y cuando la vía metabólica para hacerlo no esté defectuosa, como es el caso desafortunado de este paciente.

2–15 **Racional:** la respuesta correcta es b. En ausencia de factor I, la convertasa C3 C3bBb alternativa se está formando de forma continua, incluso en ausencia de infección. Esto resulta en el agotamiento del grupo C3 en la sangre, linfa y otros líquidos extracelulares, lo que reduce su concentración a valores por debajo del umbral necesario para establecer respuestas inmunitarias innatas eficaces que dependen de la vía alternativa de la activación del complemento. Las bacterias encapsuladas representan una amenaza particular debido a que su erradicación depende de la opsonización, en la que la opsonina C3b tiene un papel fundamental.

Capítulo 3

3–1 b, d, g

3–2 b

3–3 a—2; b—5; c—1; d—1, 5, 6; e—3; f—4, 5; g—7

3–4 a

3–5 c

3–6 Paso 1: la dilatación de los capilares sanguíneos, combinada con la unión de neutrófilos y carbohidrato sialil Lewis^x a las selectinas, un tipo de molécula de adhesión expresada en el endotelio activado, hace más lentos a los neutrófilos en su paso por el endotelio, uniéndose de forma reversible a las selectinas endoteliales, un proceso conocido como adhesión por rodamiento. Paso 2: en respuesta a la quimiocina CXCL8 mediante la unión a los receptores de quimiocinas CXCR1 y CXCR2, las integrinas de neutrófilo LFA-1 y CR3 aumentan su afinidad por las moléculas de adhesión endotelial ICAM-1 e ICAM-2 mediante cambios en la conformación. Los neutrófilos ahora participan en una unión estrecha, se inmovilizan en el endotelio y el rodamiento se detiene. Paso 3: el neutrófilo se mete entre las células endoteliales, un proceso que se conoce como extravasación. Cuando se encuentra con la membrana basal, el neutrófilo secreta proteasas (como elastasa) que causan la degradación de lamininas y colágenos en la membrana basal, y se completa el proceso de extravasación. Paso 4: la migración al foco de infección está mediada a través de un gradiente CSCL8 establecido por macrófagos activados en el tejido infectado. Los neutrófilos que portan receptores CXCL8 viajan hacia la concentración más alta de CXCL8 hasta que llegan al foco de infección y también secretan su propio CXCL8, que ayuda con la migración incluso de más neutrófilos hacia el sitio de la infección.

3–7

A. a—1, 5; b—1, 2, 5; c—1; d—5; e—1; f—2; g—6; h—4, 6; i—3; j—3; k—5; l—5

B. (i) Las citocinas IL-1, IL-6, CXCL8, IL-12, y TNF-α son producidas por macrófagos. (ii) Los interferones tipo I pueden ser producidos por muchas células distintas cuando hay una infección viral. Las células especializadas llamadas células dendríticas plasmacitoides producen grandes cantidades de interferones tipo I.

3–8 d

3–9 f

3–10 b, g

3–11 Las citocinas tienen una vida relativamente breve, lo que significa que deben mediar sus efectos poco después de su liberación como proteínas solubles si van a ser funcionales. Esta propiedad suele limitar las acciones de las citocinas a la vecindad inmediata de su producción. En ocasiones, los efectos de las citocinas se localizan incluso más mediante el contacto directo entre la célula que secreta citocinas y la célula que responde y porta el receptor específico de citocinas. Estas proteínas minimizan los efectos sistémicos y confinan las respuestas inmunitarias a sitios restringidos, lo que afecta a un número limitado de células que responden.

3–12 Primero, IL-1β se sintetiza como un precursor activo llamado proIL-1β, que se retiene en el citoplasma. Se activa sólo después de su escisión por caspasa 1. Segundo, caspasa 1 también se produce como un precursor inactivo llamado procaspasa 1. Con la activación de macrófago y el ensamblaje del inflamosoma, procaspasa 1 se acumula ahí como oligómeros que favorecen la autoproteólisis de procaspasa 1 para formar caspasa 1. Caspasa 1 facilita entonces la maduración de IL-1β en el citoplasma y también se especializa en gránulos secretores especializados y entonces el macrófago secreta IL-1β en grandes cantidades.

3–13 e

3–14 **Racional:** la respuesta correcta es b. Las mutaciones en NEMO (una subunidad de IKK) comprende la actividad de IKK, que se requiere para la fosforilación de IκB y su liberación subsecuente de NFκB en el citosol. NFκB por tanto se inhibe de translocarse al núcleo, donde normalmente, al ser un factor de transcripción, dirige la síntesis de TNF-α y otras citocinas inflamatorias, así como otras proteínas que participan en el desarrollo y la inmunidad. La respuesta a es la consecuencia de un defecto en la oxidasa de NADPH, causando enfermedad granulomatosa crónica. La respuesta c se relaciona con un defecto en la formación de DAF, HRF, y CD59 como resultado de la incapacidad de formar sus enlaces GPI. Las células de Paneth en el intestino, no los macrófagos, elaboran critidinas, y su síntesis es independiente de NFκB, por lo que la respuesta d no es correcta. Por último, la respuesta e no es correcta debido a que la expresión de IFN-α es independiente de NFκB y es regulada en su lugar por el factor de respuesta de interferón 7 (IRF7).

Capítulo 4

4–1 c

4–2 a

4–3 a—6; b—5; c—4; d—2; e—3; f—1

4–4 c

4–5 d, b, e, a, c

4–6 c

4–7 c, d

4–8 e

4–9 b

4–10

A. IgG3 es muy eficaz para la activación del complemento.
B. La región de bisagra de IgG3 es la más larga de todas las subclases de IgG. Su longitud y flexibilidad hacen a la región Fc de IgG3 más accesible para la unión a C1 en comparación con las otras subclases IgG.
C. IgG4 no logra activar el complemento debido a que su región Fc tiene una unión deficiente con C1.

4–11 a—1, 2, 5, 9; b—7; c—6, 7, 10; d—1, 2, 3, 4, 6, 8; e—2

4–12 b

4–13 IgG4 se consideraría la más deseable en teoría debido a que carece de la capacidad para activar el complemento y por tanto no desencadena una inflamación mediada por complemento, que podría causar daño al paciente. Sin embargo, IgG4 monoclonal cambiará cadenas de inmunoglobulina con la IgG4 del paciente a alta frecuencia, con lo que se vuelve funcionalmente monovalente, comprometiendo su capacidad de unirse con tanta fuerza al antígeno como las otras subclases IgG estables. Una solución sería alterar la región CH3 de IgG4 a nivel genético de forma tal que no pueda cambiar unidades de cadenas pesadas:ligeras con otros anticuerpos IgG4,pero que retenga la incapacidad para activar complemento.

4–14 d

4–15 **Racional:** la respuesta correcta es d. En ausencia de RAG-1 o RAG-

2 funcional, que se requieren para recombinación V(D)J, el reacomodo de ambos genes de inmunoglobulina y receptor de linfocitos T está alterado. Esto interfiere con el desarrollo normal de los linfocitos B y los linfocitos T, explicando las cifras marcadamente menores de linfocitos en el recuento total de leucocitos. El diagnóstico está respaldado por la ausencia de una sombra tímica en la placa torácica, que sería visible si el desarrollo de linfocitos T procediera con normalidad. Una deficiencia de AID comprometería el cambio de clase de inmunoglobulina y un síndrome hiper-IgM sería de esperarse. La deficiencia de MHC clase I sólo afectaría el desarrollo de los linfocitos T CD8 debido a que su expresión en el epitelio tímico es necesaria para la maduración intratímica de los linfocitos T CD8. Los receptores tipo Toll y las defensinas tienen funciones importantes en las respuestas de la inmunidad innata, pero una deficiencia en cualquiera de ellos no explicaría el fracaso en el desarrollo de los linfocitos B y T.

4–16 **Racional**: la respuesta correcta es f. La paciente tiene anticuerpos IgM, por lo que claramente no se trata de un caso de agammaglobulinemia ligada a X, en que se espera una ausencia completa de inmunoglobulina. El padre tiene concentraciones normales de inmunoglobulina y la paciente es una niña, de modo que el síndrome de hiper-IgM ligado a X es altamente improbable. Puede descartarse una deficiencia de IgA debido a que ella tampoco produce IgG. Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda no tienen un defecto de cambio de isotipo y los niños con inmunodeficiencia combinada grave mueren en el primer año sin tratamiento. Lo más probable es un defecto en ambas copias del gen que codifica la desaminasa de citidina inducida por la activación (AID); la AID es necesaria tanto para el cambio de isotipo como para la hipermutación somática, lo que explica la capacidad de la pequeña para producir IgM y su incapacidad para producir cualquier otro isotipo de anticuerpo. Sus dos padres serían portadores heterocigotos del defecto AID pero producirían suficientes cantidades de AID para escapar a la inmunodeficiencia.

Capítulo 5

5–1 c, e

5–2 a—2; b—3; c—5; d—1; e—4

5–3 b

5–4 e

5–5 c

5–6 a—4; b—1; c—2; d—5; e—3

5–7 a

5–8 a—5; b—4; c—3; d—2; e—1; f—6

5–9 a, c, e, f, h

5–10 b

5–11 c

5–12 c

5–13 d

5–14 **Racional:** la respuesta correcta es b. CIITA es el principal factor de control transcripcional para la expresión génica de MHC clase II. En ausencia de CIITA funcional, la expresión de todos los genes MHC clase II y el gen de cadena invariante se ve comprometida. Esto a su vez afecta de forma negativa el desarrollo intratímico y la funcionalidad de los linfocitos T CD4, lo que explica no sólo las concentraciones marcadamente reducidas de linfocitos T CD4, sino también la hipogammaglobulinemia observada en la paciente. Una mutación en HLA-DQ no explicaría la incapacidad para detectar otros isotipos MHC clase II. La existencia tanto de linfocitos B como de linfocitos T descarta un defecto RAG-1, lo que resultaría en la incapacidad de reacomodar genes de inmunoglobulina y receptor del linfocito T. TAP-1 no se relaciona con la expresión de MHC clase II sino que en su lugar influye en la expresión de MHC clase I. Por último, un defecto en CD3ε resultaría en la afección de todas las repuestas de linfocitos T, pero esto no se observó en las pruebas de funcionalidad *in vitro* que involucraron a linfocitos B alogénicos.

5–15 **Racional:** la respuesta correcta es d. Una deficiencia ya sea en TAP-1 o TAP-2, que funcionan para transportar fragmentos de péptido a la luz del retículo endoplásmico, inhibiría la expresión de MHC clase I en la

superficie celular, dado que el péptido debe estar unido a una molécula MHC clase I para permitir su transporte del retículo endoplásmico a la membrana celular. Las concentraciones bajas de MHC clase I explican las concentraciones bajas de linfocitos T CD8; los linfocitos T CD8 restringidos a MHC clase I no lograrían pasar por la selección positiva en el timo si las concentraciones de MHC clase I fueran anormalmente bajas. Las deficiencias de HLA-DM, cadena invariante (que da origen a CLIP), o CIITA afectarían la vía de MHC clase II de la presentación de antígeno, pero no tendría efecto sobre la vía de MHC clase I.

Capítulo 6

6–1 a—4; b—1; c—5; d—2; e—6; f—3

6–2 b

6–3 c

6–4 a

6–5 d

6–6 a

6–7 c

6–8 e

6–9 e

6–10 a

6–11 a—5; b—1; c—2; d—3; e—4

6–12 a

6–13

A. Un tumor de células B incluye células derivadas de una sola célula que ha sufrido transformación, resultando en crecimiento descontrolado. No ocurre maduración ulterior del linfocito B después de la transformación. Si el linfocito B ha reacomodado los genes de la cadena pesada y la cadena ligera antes de la transformación, entonces la inmunoglobulina se expresará en la superficie celular. Debido a que todas las células en el tumor pertenecen a la misma clona, la inmunoglobulina en todas ellas estará elaborada a partir de las mismas cadenas pesadas y ligeras.

B. La leucemia pre-linfocitos B se caracteriza por una transformación previa al reacomodo de los genes de cadenas ligeras. Si la transformación ocurre en la etapa de pre-linfocitos B grandes, la inmunoglobulina en la superficie celular estará compuesta de μ:VpreBλ5. Si la transformación ocurre en la etapa de pre-linfocitos B pequeños, habrá poca o ninguna inmunoglobulina en la superficie celular debido a que la expresión de cadenas ligeras sustitutas estará desactivada en esta etapa y las cadenas pesadas μ se retienen en el retículo endoplásmico. Los linfocitos B inmaduros normales que no se han sometido a transformación expresan IgM que contiene μ más una cadena ligera κ o λ.

6–14 **Racional**: la respuesta correcta es b. El mieloma múltiple es resultado del crecimiento de un solo plasmocito que ha sufrido transformación maligna en la médula ósea. Las masas tumorales se expanden al punto en que la cantidad relativamente limitada de espacio disponible en el hueso se llena con células tumorales, lo que limita el desarrollo de los eritrocitos y los neutrófilos y causa anemia y neutropenia, respectivamente. La IgG sérica sería sobre todo monoclonal debido a que el tumor se deriva de un solo plasmocito. De forma similar, la proteína de Bence-Jones sería del tipo λ, no κ, debido a que éste es un mieloma múltiple de IgG λ. Los pacientes con mieloma múltiple serían susceptibles a infecciones piógenas debido a que la diversidad de sus inmunoglobulinas es limitada, haciendo que estos enfermos estén inmunocomprometidos.

6–15 **Racional:** la respuesta correcta es b. XLA es un trastorno recesivo ligado a X que afecta a los varones y se caracteriza por la ausencia de linfocitos B e inmunoglobulinas séricas debido a un defecto en el desarrollo de linfocitos B. De forma específica, la tirosina cinasa de Bruton (Btk) es defectuosa, lo que incluye propiedades de señalización normal necesarias para la progresión a lo largo de las etapas del desarrollo de los linfocitos B. La ausencia de IgG e IgM sérica hace a estos pacientes particularmente susceptibles a las infecciones con bacterias encapsuladas debido a que estas personas son incapaces de fagocitar estas bacterias piógenas mediante los receptores Fc, teniendo que depender sólo de la activación del complemento y la opsonización para depuración. La ausencia de IgM descarta un síndrome de hiper-IgM. CGD, si bien es una enfermedad ligada a X, no se relaciona con hipogammaglobulinemia; la estimulación antigénica persistente de CGD causa hipergammaglobulinemia. La presencia de linfocitos cD4 y CD8 descarta tanto un síndrome de DiGeorge como un síndrome de linfocitos desnudos tipo I (deficiencia de MHC clase I) en el que se espera ya sea una ausencia completa de linfocitos T o una ausencia de linfocitos T CD8, respectivamente.

Capítulo 7

7–1 c

7–2 b

7–3 a, c

7–4 e

7–5 El primer punto de verificación ocurre después del reacomodo del *locus* de la cadena β, que pone a prueba la capacidad de la cadena β para relacionarse con pTα, la cadena ligera sustituta, y formar el receptor de pre-linfocito T en la superficie celular. El segundo punto de verificación ocurre después del reacomodo del *locus* de la cadena α, que pone a prueba la capacidad de la cadena α para relacionarse con la cadena β y formar el receptor de linfocitos T en la superficie celular.

7–6 a—3; b—4; c—1; d—5; e—3

7–7 a

7–8 a, c, d, e

7–9 b

7–10 c

7–11 a—3; b—4; c—1; d—2; e—5

7–12 e

7–13

A. Las células que expresan MHC clase II son las células profesionales presentadoras de antígeno (linfocitos B, macrófagos y células dendríticas), células epiteliales tímicas, microglia neural y linfocitos T activados (en humanos).

B. Los macrófagos, células dendríticas y células epiteliales tímicas pueblan el timo o circulan a través de él. Las células epiteliales tímicas corticales participan en una selección positiva al presentar moléculas MHC clase I y clase II con autopéptidos a los timocitos doble positivo (CD4 CD8). Éstos son linfocitos T en desarrollo que han reacomodado con éxito los genes TCRα y TCRβ. Sólo los linfocitos T que tienen receptores de linfocitos T que pueden interactuar con auto-MHC se eligen de forma positiva, lo que da forma al repertorio de linfocitos T que es específico para las moléculas auto-MHC. Si la afinidad para autopéptido:auto-MHC es muy débil, los linfocitos T mueren por

descuido mediante apoptosis. Los epitelios tímico cortical y medular también pueden participar en la selección negativa al inducir la apoptosis de los timocitos que portan un receptor de linfocitos **T** con una alta afinidad por auto-MHC, autopéptido o una combinación de ambos. El epitelio tímico, los macrófagos circulantes y las células dendríticas que se encuentran sobre todo en la unión corticomedular participan en la selección negativa y ayudan en la eliminación de los linfocitos T potencialmente autorreactivos que portan receptores de linfocitos **T** de alta afinidad para complejos de autopéptidos:auto-MHC. Debido a que estas células están circulando entre tejidos, órganos y el timo, un grupo heterogéneo de autopéptidos se transportará al timo y se presentará. Esto es importante debido a que algunos autopéptidos se expresan en sitios distintos al timo y pueden encontrarse en los órganos linfoides secundarios.

C. Aunque las células dendríticas circulantes y los macrófagos son eficaces para realizar la endocitosis de los detritus celulares en sitios extratímicos y después presentar autopéptidos derivados de estos detritus a los timocitos, algunas autoproteínas se excluyen de esta función de limpieza. Algunas de estas autoproteínas se ubican en sitios inmunológicamente privilegiados donde los leucocitos no suelen circular. Estos sitios normalmente son negativos a MHC clase II, lo que es importante porque evita la presentación por MHC clase II de cualquier autopéptido que no haya sido presentado en el timo durante la selección negativa. Debe mencionarse, sin embargo, que puede inducirse a algunos de estos tejidos a que expresen moléculas MHC clase II bajo la influencia de ciertas citocinas, por ejemplo interferón-γ, durante una respuesta inflamatoria. Se cree que esto es un mecanismo mediante el cual puede romperse la tolerancia, lo que resulta en autoinmunidad.

7–14 b, c, d

7–15 b

7–16 **Racional**: la respuesta correcta es b. APECED es un trastorno autosómico raro que afecta tanto a varones como a mujeres y es más frecuente en grupos en ciertas poblaciones étnicas homogéneas (como los finlandeses) como resultado de casamientos consanguíneos o grupos de descendientes de una familia en común. La causa subyacente es una mutación de pérdida de función en AIRE, lo que resulta en una

incapacidad para expresar antígenos específicos de tejidos en el timo durante el desarrollo de los linfocitos T. Esto lleva a un fracaso en la selección negativa de linfocitos T autorreactivos, que de forma subsecuente se activan en la periferia cuando se presentan con antígenos autoderivados. Por lo tanto, es la falta de AIRE, y no la abundancia de este regulador transcripcional, la responsable. Los resultados de las pruebas en sangre descartaron una deficiencia en las cifras de linfocitos B y la única infección oportunista que ha sido un problema médico para la paciente es la candidosis. Una deficiencia en el ligando CD40 llevaría a hiper-IgM, pero las pruebas en sangre mostraron concentraciones normales de inmunoglobulinas con cambio de isotipo (IgG e IgA). La presencia de linfocitos T demuestra que tiene un timo funcional y esto descarta el síndrome de DiGeorge como una opción.

Capítulo 8

8–1 a

8–2 b, e

8–3 e

8–4 d

8–5 a

8–6 e

8–7 d

8–8 b

8–9 d

8–10 En una respuesta inmunitaria, la unión de IL-2 a un receptor de IL-2 de alta afinidad compuesto de cadenas α, β, y γ impulsa la proliferación y diferenciación de linfocitos T que ocurre después de que han encontrado su antígeno específico. El linfocito T activado se dividirá dos a tres veces al día durante alrededor de una semana, lo que produce una clona de miles de linfocitos T efectores específicos de antígenos idénticos. Se requiere que la cadena α forme un complejo con las cadenas γ y β preexistentes para producir el receptor de alta afinidad. El receptor formado por las cadenas γ y β sólo tiene baja afinidad para IL-2. En ausencia de IL-2 y su receptor de alta afinidad, los linfocitos T no se activan por completo y no se diferencian o pasan por expansión clonal. Así, al prevenir la producción de IL-2 y su receptor, la ciclosporina A evita la expresión clonal de linfocitos T específicos para los antígenos extraños en el injerto y su diferenciación en linfocitos T efectores y por tanto suprime la respuesta inmunitaria dirigida contra el injerto.

8–11 c

8–12 b

8–13 a—3; b—5; c—4; d—1; e—2

8–14 b

8–15 **Racional:** la respuesta correcta es b. La lepra, causada por *Mycobacterium leprae,* puede encontrarse en dos formas. La lepra lepromatosa se caracteriza por un sesgo hacia los linfocitos T_H2, que producen las citocinas IL-4, IL-5, e IL-10. En contraste, la lepra

tuberculoide se relaciona con un sesgo hacia los linfocitos TH1, que de forma característica producen IL-2, IFN-γ, y linfotoxina (LT). El sitio de las lesiones en las extremidades de este caso también es consistente con una infección con *M. leprae* más que con *M. tuberculosis* (que causa tuberculosis), debido a que *M. leprae* tiene un crecimiento óptimo a 30°, en tanto que *M. tuberculosis* crece mejor a 37°C y causa en forma primaria enfermedad pulmonar. Lo más probable es que Vicente haya contraído *M. leprae*.

Capítulo 9

9–1 El correceptor de linfocitos B, elaborado con CD21 (receptor de complemento 2), CD19, y CD81, coopera con el receptor de linfocitos B en la activación de linfocitos B y aumenta la sensibilidad del linfocito B al antígeno 1000 a 10,000 veces. CD21 se une a iC3b y C3d, productos de la escisión de factor I de C3b, depositado en la superficie de un patógeno o en antígenos solubles. CD19 proporciona la larga cola citoplásmica involucrada en la señalización. CD81 se relaciona con CD19, facilita la expresión de CD19 en la superficie de los linfocitos B y ayuda en la cooperación entre el receptor de linfocitos B y el correceptor dentro de microdominios en la membrana plasmática del linfocito B. Cuando el receptor de linfocitos B y el correceptor están enlazados por el antígeno y C3d (o iC3b), respectivamente, la proteína cinasa Lyn y la cola citoplásmica de CD19 se acercan. Lyn está unida a los motivos de activación basados en tirosina (ITAM) del inmunorreceptor de Igα, que fosforila CD19 cuando está cerca. La cola fosforilada de CD19 inicia las señales de activación que complementan las generadas por el complejo receptor de linfocitos B.

9–2 a

9–3

A. Después del enlace cruzado del receptor de linfocitos B y el correceptor por el antígeno y el complemento, el linfocito B pasa por cambios en los receptores de quimiocina y moléculas de adhesión presentes en su superficie. Estas moléculas ayudan a guiar al linfocito B al área del linfocito T del ganglio linfático, donde queda temporalmente atrapado por las interacciones adhesivas con los linfocitos T.

B. El estar atrapado en el área de los linfocitos T facilita la interacción con linfocitos T_{FH} cooperadores recién diferenciados que son específicos para el mismo antígeno. Si el linfocito B presenta el antígeno peptídico apropiado en sus moléculas MHC clase II de superficie se forma un par conjugado de linfocitos T_{FH}-linfocitos B estables. La señalización mutua conduce a la expresión de citocinas por el linfocito T cooperador; éstas impulsan al linfocito B para que ocurra proliferación y diferenciación en células productoras de anticuerpos.

9–4 e

9–5 e

9–6 a, c

9–7 c

9–8 a—4; b—2; c—3; d—1; e—5; f—6

9–9 e

9–10 e

9–11 a, d

9–12 b, c, e, f

9–13 c

9–14

A. IgG y FcRn en la cara apical (luminal) de una célula endotelial que recubre la pared capilar son captados primero por pinocitosis de fase fluida. A medida que el endosoma se acidifica, IgG se relaciona con dos moléculas FcRn, con lo que se evita su degradación en los lisosomas. El complejo pasa por transocitosis a la cara basolateral de las células endoteliales donde, al encontrarse con un pH más básico, se libera IgG en el espacio extracelular.

B. IgG se transporta hacia los líquidos extracelulares de los tejidos conjuntivos y a través de la placenta hacia la circulación fetal durante el embarazo.

9–15 **Racional:** la respuesta correcta es A. Antonio tuvo concentraciones normales de linfocitos T y B, de modo que puede descartarse un defecto en RAG1 o CD3 debido a que una deficiencia de RAG1 interrumpiría la recombinación somática tanto en los linfocitos B como en los linfocitos T, y un defecto en CD3 inhibiría el desarrollo de linfocitos T. La IGM elevada en suero indica la capacidad de los linfocitos B de activarse, por lo que los componentes CD19 y CD81 del correceptor de linfocitos B probablemente no se vean afectados. El cambio de isotipo es inducido por los linfocitos T cooperadores y requiere del enlace de CD40 en la superficie de los linfocitos B por el ligando CD40 en la superficie de los linfocitos T. En ausencia de esta interacción, los linfocitos B no podrían cambiar de IgM a los otros isotipos de inmunoglobulinas, por lo que se producirían concentraciones anormalmente elevadas de IgM. Asimismo, el ligando CD40 tiene una función importante durante la granulopoyesis y el desarrollo de neutrófilos, lo que explica la neutropenia de Antonio.

Capítulo 10

10–1 c

10–2 f, h

10–3 a—2; b—4; c—5; d—3; e—1

10–4 c

10–5 b

10–6 b

10–7 a—6; b—3; c—1; d—4; e—2; f—5

10–8

(i) La inmunidad de la mucosa es proactiva más que reactiva. Las respuestas de adaptación se producen de forma continua contra diversos microorganismos comensales que residen en el intestino. Esto se facilita mediante los linfocitos T y B efectores que pueblan la lámina propia y están listos para responder si se viola el epitelio de la mucosa.

(ii) La inmunidad de la mucosa es más prudente en la activación de la inflamación para prevenir el daño tisular a la mucosa del intestino. Una forma en que esto se logra es mediante el uso de T_{reg} CD4 que secretan IL-10, la cual suprime la inflamación y la producción de citocinas inflamatorias.

10–9 b, f

10–10 c

10–11 d

10–12 c

10–13 b, d, f

10–14 c

10–15 **Racional:** la respuesta correcta es b. Al igual que IgA dimérica, IgM pentamérica también contiene una cadena J, que permite su translocación a lo largo de las superficies mucosas usando el receptor poli-Ig. La falta de IgA se compensa mediante incrementos en otros isotipos de anticuerpos, lo que incluye IgM. Ricardo sólo tuvo una forma temporal de deficiencia selectiva de IgA, pero muchos pacientes con deficiencias genéticas que causan deficiencias permanentes de IGA están asintomáticos debido a que están protegidos por la secreción mucosa de IgM pentamérica.

Capítulo 11

11–1 a—F; b—T; c—F; d—T; e—F; f—F

11–2 b

11–3 c, f

11–4 b, d, f

11–5 d

11–6

(i) Algunos linfocitos T de memoria recirculan a los tejidos periféricos en lugar de a los órganos linfoides secundarios, lo que permite la activación inmediata por células presentadoras de antígeno a los sitios infectados.

(ii) Los requerimientos de activación de los linfocitos T de memoria son menos estrictos y no dependen de las señales coestimulatorias.

11–7 e

11–8 a—3; b—5; c—1; d—2; e—4

11–9 b

11–10

A. Los adyuvantes son componentes incluidos en las vacunas humanas que son reconocidos por los receptores tipo Toll e inducen inflamación inespecífica independiente de antígeno al activar las respuestas inmunitarias innatas. Esto promueve la respuesta inmunitaria adaptativa a antígenos específicos en la vacuna y estimula la producción de células de memoria.

B. Algunos ejemplos de adyuvantes usados en las vacunas humanas incluyen alumbre, una forma de fosfato de aluminio o hidróxido de aluminio; MF59 y AS03, emulsiones de escualeno-aceite-agua; virosomas, liposomas que contienen hemaglutinina; AS04, hidróxido de aluminio más monofosforil lípido A; y los componentes bacterianos incluidos como parte de algunas vacunas, por ejemplo *Bordetella pertussis* entera como parte de la vacuna DTP (difteria, tétano, pertusis).

11–11 a—4; b—1; c—2, 3; d—2; e—4, 5

11–12 c

11–13 a—T; b—F; c—T; d—T; e—F; f—F

11–14 **Racional:** la respuesta correcta es d. Esto es un ejemplo de inmunidad de grupo, un tipo de inmunidad conferida en que la inmunización de una gran proporción de la población (o grupo) proporciona protección a la minoría que no se ha vacunado. El número de niños en la guardería que ha sido inmunizado con MMR (virus atenuados del sarampión, paperas y rubéola) es probable que esté al nivel necesario para lograr inmunidad de grupo, con lo que se minimiza la probabilidad de contraer la enfermedad. La tolerancia al antígeno del sarampión no explica su falta de infección debido a que la tolerancia es un estado de falta de respuesta inmunológica, que resultaría letal si Mariela se infectara con sarampión. El estado "durmiente" puede ocurrir con el virus del sarampión, lo que conduce a un trastorno que se conoce como panencefalitis esclerosante subaguda, pero ocurre 2 a 10 años después de la enfermedad original de sarampión. La vacuna DTP no contiene ningún determinante que proporcione protección cruzada contra sarampión. Por último, las vacunas con los virus del sarampión, paperas y rubéola no se transmiten de personas vacunadas y de hecho no representan un riesgo incluso durante el embarazo, por lo que no es posible que Mariela se infectara mediante contacto con niños recién vacunados.

11–15 **Racional:** la respuesta correcta es b. Este caso incluye enfermedad hemolítica del recién nacido, que es sólo un problema en familias en que la madre es negativa para el antígeno Rhesus D (RhD) y el padre es positivo. Si Fátima fuera RhD+ no habría riesgo de enfermedad hemolítica del recién nacido ni tampoco necesidad de administrar RhoGAM. Si el bebé de Fátima fuera RhD– tampoco habría porqué preocuparse, porque incluso si la sangre fetal entrara a la circulación materna no habría aloinmunización contra el antígeno Rhesus. Si Samir fuera RhD- y el bebé RhD+, entonces, asumiendo fidelidad marital, Fátima sería RhD+ y por tanto tolerante al antígeno Rhesus. Sin embargo, si Fátima es RhD– y el bebé es RhD+, puede ocurrir aloinmunización, lo que hace que un segundo embarazo con un bebé RhD+ tenga un mayor riesgo de enfermedad hemolítica. Los aloanticuerpos IgG anti-Rh maternos cruzarían la placenta durante el embarazo, entrarían en la circulación fetal y causarían hemólisis de los eritrocitos fetales RhD+, con anemia grave resultante en el recién nacido.

Capítulo 12

12–1 e

12–2 Las células NK no reacomodan ni genes de receptor de linfocitos T ni de inmunoglobulina y por lo tanto no expresan receptores altamente específicos de antígeno en su superficie celular. Sin embargo, sí expresan FcγRIIIA (CD16a), que se unirá a la porción Fc de IgG cuando IgG se una a su receptor específico en la superficie de una célula blanco. De esta forma, CD16a es capaz de participar en la respuesta de inmunidad adaptativa en una forma altamente específica.

12–3 c, e

12–4 e

12–5 a—4; b—7; c—5; d—6; e—3; f—2; g—1

12–6 Ambos reconocen HLA-A, B, y C, pero a través de diferentes mecanismos. CD94:NKG2A reconoce los péptidos derivados de la escisión de las secuencias líderes de HLA-A, B y C que se presentan de forma subsecuente por HLA-E en la superficie celular. KIR interactúan con alotipos particulares de moléculas HLA-A, B o C en la superficie celular al unirse a una región que abarque las pares superiores de sus dos hélices α y péptidos unidos conocidos como huella KIR.

12–7 e

12–8 a—5; b—4; c—3; d—1; e—2

12–9 d

12–10 a

12–11 d

12–12 d

12–13 i

12–14 b, f, h

12–15

A. El ligando para CD94:NKG2A es la molécula MHC clase I no clásica HLA-E unida a péptidos conservados derivados de la secuencia líder de las cadenas pesadas de las moléculas MHC clase I clásicas HLA-A, B, y C.
B. Este ligando se producirá sólo si hay un suministro estable de cadenas

pesadas HLA-A, B y C en la célula. Si el suministro de estas proteínas se interrumpe, por ejemplo durante una infección viral en que los ribosomas de la célula se usan sobre todo para síntesis de las proteínas virales, entonces los péptidos líder no se proporcionarán en la luz del retículo endoplásmico (ER) para unirse a HLA-E. HLA-E se retendrá en el ER y sus concentraciones en la superficie de la célula disminuirán.

C. Los mecanismos funcionan de forma eficaz a pesar del alto grado de polimorfismo de MHC clase I clásica debido a que HLA-E en sí misma es esencialmente monomórfica y debido a que sólo son necesarios los péptidos de las secuencias líder de las moléculas MHC clásicas y éstas están relativamente bien conservadas entre las diferentes isoformas.

Capítulo 13

13–1

A. Algunos patógenos, como *Streptococcus pneumoniae*, existen en varias cepas antigénicamente distintas conocidas como serotipos. Los anticuerpos y los linfocitos B de memoria generados durante una infección con un serotipo protegerán al huésped de reinfección con el mismo serotipo pero no protegerán contra una primera infección con un serotipo diferente del mismo patógeno, debido a que se expresan epítopos diferentes. Así, la inmunidad generada es específica de serotipo.

B. Streptococcus pneumoniae ha evolucionado en al menos 90 diferentes serotipos que difieren en sus antígenos polisacáridos capsulares. Una nueva infección con un serotipo diferente provoca una nueva respuesta primaria más que la respuesta inmunitaria secundaria más eficaz. Esto es ventajoso para el patógeno porque prolonga el periodo de supervivencia en un huésped y por tanto aumenta la probabilidad de transmisión a un nuevo huésped.

13–2 b

13–3

A. CMV produce proteínas que interfieren con la función de la molécula MHC clase I al (i) causar la degradación de MHC clase I al transportarlas al proteasoma, (ii) alterar la producción de péptidos al interferir con la accesibilidad del proteasoma y (iii) alterar el transporte y carga de los péptidos en las moléculas MHC clase I al interferir con la actividad de las proteínas TAP o tapasina, respectivamente, lo que resulta en la retención de moléculas MHC clase I en el retículo endoplásmico.

B. CMV produce proteínas que interfieren con la eliminación de células NK al (i) producir una proteína que es homóloga de las cadenas pesadas MHC clase I que se une al receptor inhibitorio de células NK LILRB1, (ii) permitiendo el monitoreo de la expresión de HLA-A, B y C por el receptor inhibitorio de células NK CD94:NKG2A al producir un péptido líder derivado de CMV que se une a HLA-E y (iii) produciendo una proteína que reduce la expresión de ligandos MIC-A y MIC-B de la célula NK activando el receptor NKG2D. Estos efectos evitan la capacidad de las células NK de detectar auto-MHC clase I

faltante o participar en los mecanismos de exterminio.

13–4

A. Una falta de función C3 o C4 significa que los complejos inmunitarios de anticuerpo y antígeno no unen C3 o C4 y por tanto no pueden unirse a los receptores de complemento en los fagocitos que facilitan su depuración de la circulación.

B. Los complejos inmunitarios se acumulan en la circulación y se depositan en los tejidos. Dañan los tejidos directamente y también activan los fagocitos (mediante la unión de las regiones Fc del anticuerpo a los receptores Fc), causando inflamación y mayor daño tisular.

C. Mayor susceptibilidad a las bacterias del género *Neisseria*. Se requiere que C5-C9 formen el complejo de ataque de membrana en la membrana bacteriana que conduce a lisis bacteriana. Una ausencia de cualquiera de estos componentes significa que el complejo no puede formarse. La lisis mediada por complemento es un medio importante de protección contra *Neisseria*.

13–5 a—5; b—2; c—4; d—1; e—3; f—6

13–6 b, d

13–7 c

13–8

A. Durante una repuesta inmunitaria innata, las células NK producen IFN-γ, que activa los macrófagos, que entonces producen IL-12. Las células NK son activadas por IL-12 y a su vez liberan IFN-γ adicional que mantiene a los macrófagos en un estado activo. Los macrófagos activan mecanismos efectores fagocíticos y secretan citocinas proinflamatorias.

B. Durante una respuesta inmunitaria adaptativa, los linfocitos T se diferencian en linfocitos T_H1 bajo la influencia de IL-12 secretada por los macrófagos. Los linfocitos T_H1 interactúan con los macrófagos a través de la interacción del receptor de linfocitos T con los péptidos presentados por MCH clase II, secretan IFN-γ, que activa a los macrófagos y así causan la destrucción de los patógenos intravesiculares. IL-12 también induce a los linfocitos T CD8 a producir IFN-γ, que fortalece aún más el mantenimiento de los macrófagos.

C. Los defectos ya sea en el receptor IFN-γ o en el receptor IL-12 alteraría estos procesos de activación mutua.

13–9 d

13–10 e

13–11 d

13–12 a—2; b—5; c—3; d—1; e—4

13–13 b

13–14 **Racional:** la respuesta correcta es c. HAE es una deficiencia inmunitaria autosómica dominante causada por la producción insuficiente de C1INH. Si no se regulan, las proteasas de serina de C1r y C1s conducen a escisión hiperactiva y consumo vascular de C2 y C4, y la producción del fragmento vasoactivo C2a. C1INH también regula las proteasas de serina necesarias para la coagulación sanguínea; en HAE, bradicinina –otra sustancia vasoactiva- se produce en exceso. Las acciones combinadas de C2a y bradicinina median la mayor permeabilidad vascular y el edema consecuente. Una declinación en el complemento sérico C4, un marcador de la activación del complemento, es una característica distintiva en HAE. Las concentraciones C4 estarán reducidas no sólo durante los ataques, sino también durante la remisión. C1q y C3, aunque son componentes tempranos en la vía clásica como C2 y C4, se encuentran a concentraciones normales en HAE. C5 y C9, componentes del complemento terminal del complejo de ataque de membrana, también son normales en HAE.

Capítulo 14

14–1 c, g

14–2 d

14–3 c

14–4 d

14–5 c

14–6 e

14–7 a, c, e

14–8 c, d

14–9 a—7; b—2; c—6; d—3; e—1; f—4; g—5

14–10 a, c, f

14–11

A. FcεRII es sintetizado por los linfocitos B, los linfocitos T, los monocitos, las células dendríticas foliculares y las células del estroma de la médula ósea.

B. Es producido como un trímero de membrana y puede ser escindido por ADAM10 para producir monómeros solubles y trímeros que poseen actividades tipo citocina que activan (trímero) o inhiben (monómero) la diferenciación de linfocitos B.

C. Cuando los linfocitos B activados comienzan a producir IgE, eliminan la forma trimérica de FcεRII de su superficie; puede entonces formar un complejo con el receptor de linfocitos B (IgE de superficie) y el correceptor de linfocito B en la superficie del linfocito B. Esto a su vez envía una señal que ayuda a promover la diferenciación en plasmocitos secretores de IgE.

14–12 b

14–13 c

14–14

A. (i) La ingestión de líquido amniótico durante el embarazo. (ii) Ingestión de leche materna después del nacimiento.

B. FcεRII.

14–15 (i) Antihistamínicos: interfieren con la capacidad de la histamina para unirse a los receptores de histamina H1 en el endotelio vascular. (ii)

Corticosteroides: supresión generalizada de la función de los leucocitos. (iii) Epinefrina: media la vasoconstricción y relajación del músculo liso de las vías respiratorias.

14–16 **Racional:** la respuesta correcta es C. Los AINE se unen de forma irreversible a la enzima sintasa de prostaglandina y por tanto interrumpen la vía de la ciclooxigenasa que conduce a la producción de prostaglandinas del ácido araquidónico. Si no se elabora una prostaglandina, se cuenta con precursor de ácido araquidónico adicional para la vía de la 5-lipoxigenasa, con una mayor producción resultante de leucotrienos. Los leucotrienos tienen actividades similares a la histamina, pero son 100 veces más potentes en una base molécula a molécula. Aunque la histamina es el mediador inflamatorio producido inmediatamente durante una respuesta alérgica, los leucotrienos se sintetizan en las etapas posteriores de las reacciones alérgicas y causan inflamación, contracción de músculo liso, constricción de las vías aéreas y secreción de moco del epitelio mucoso. Estas respuestas fisiológicas pueden verse peligrosamente exacerbadas durante un episodio alérgico si un individuo está tomando AINE.

Capítulo 15

15–1 a

15–2 a—4; b—5; c—2; d—1; e—3

15–3 c, d, f

15–4 c, f

15–5 f, h

15–6 d

15–7 b

15–8 d

15–9

A. El tratamiento mieloablativo consiste en la aniquilación del sistema inmunitario de un paciente antes de recibir un trasplante de células troncales hematopoyéticas. Implica someter al paciente tanto a fármacos citotóxicos como a radiación que destruyen la médula ósea del paciente.
B. Este esquema de acondicionamiento se realiza antes de la infusión intravenosa del trasplante, de modo que (i) se incapacite al sistema inmunitario del paciente para evitar el rechazo del injerto y (ii) para proporcionar el espacio necesario para las células troncales del donador, para interactuar con las células del estroma de la médula ósea y comenzar el proceso de reconstituir el sistema hematopoyético.

15–10 d

15–11 d

15–12 (i) Las células troncales hematopoyéticas de la sangre periférica de un donador o del propio paciente son una alternativa a la médula ósea. Antes de la recolección, la persona se trata con G-CSF y GM-CSF para movilizar células troncales de la médula ósea a la sangre. Estas muestras son enriquecidas para células troncales que expresan CD34 antes de la infusión. (ii) La sangre del cordón umbilical de la placenta, a menudo con células troncaless combinadas de dos muestras de sangre del cordón no emparentada debido a su volumen limitado, es otra fuente de células troncales hematopoyéticas.

15–13 a, c, e

15–14 (i) Los corticosteroides, como la prednisona, inducen la transcripción de una subserie de alrededor de 1% de genes. Uno de estos genes es IκBα, un regulador inhibitorio de NFκB. En consecuencia, NFκB se retiene en el citoplasma y es incapaz de translocarse al núcleo, donde por lo demás funcionaría como un factor de transcripción clave de la respuesta inflamatoria en las células activadas. Los corticosteroides también inhiben el direccionamiento de linfocitos a tejidos linfoides secundarios y a los sitios de inflamación, con lo que se previene la activación de linfocitos T vírgenes y la entrada de los linfocitos T efectores en el órgano injertado. Además, el tratamiento con corticosteroides activa las endonucleasas en las células blanco, lo que promueve la apoptosis y la muerte en los linfocitos y eosinófilos. (ii) Los corticosteroides causan efectos secundarios, que incluyen retención de líquidos, aumento de peso, diabetes, desmielinización ósea y adelgazamiento de la piel.

15–15 **Racional:** la respuesta correcta es a. El antígeno O (también llamado antígeno H) presente en personas con tipo de sangre O está relacionado con los antígenos A y B, y en personas con tipo genético A, B o AB, recibe la acción de las enzimas para producir ya sea el antígeno A o el B, o bien ambos, respectivamente. Los individuos con el fenotipo Bombay (hh) no producen el antígeno O y por lo tanto no pueden sintetizar ya sea el antígeno A o el B, incluso si de hecho portan genes funcionales para las enzimas que por lo demás darían origen a estos antígenos. Por lo tanto, los individuos hh producen anticuerpos no sólo contra los antígenos A y B, sino también contra los antígenos O, porque no son tolerantes del antígeno O. Su suero por lo tanto es incompatible con todos los eritrocitos (A, B y O), excepto aquellos del mismo grupo sanguíneo raro. Vanad en un inicio tuvo resultados de O +, lo que indica que produce el antígeno RhD en la superficie de sus eritrocitos, de modo que el estado RhD de un donador de sangre sería irrelevante debido a que Vanad es tolerante de este antígeno.

15–16 **Racional:** la respuesta correcta es b. Éste es un caso de enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) que incluye diferencias en antígenos de histocompatibilidad menor entre Carlos y su hermana. La presencia de un exantema maculopapuloso e ictericia es característica de las reacciones tisulares implicadas en GVHD, no de reacciones de hipersensibilidad tipo II o infección por citomegalovirus. El esquema de condicionamiento mieloablativo habría destruido las células inmunocompetentes de Carlos, aboliendo la posibilidad de rechazo del injerto. Sin embargo, los linfocitos

T maduros en la médula ósea trasplantada pueden reaccionar a diferencias en antígenos de histocompatibilidad mayor y menor. En este caso, debido a que HLA era idéntico, y el donador es mujer, el donador tendría linfocitos t maduros con especificidad hacia antígenos proteínicos específicos de varones o polimórficos a los que ella no es tolerante, por ejemplo, los antígenos H-Y presentados por HLA clase I o clase II en las células del hermano. Debido a que se trata de un trasplante de médula ósea, y no un trasplante de órgano, no se consideraron el rechazo agudo del injerto y las reacciones de enfermedad de injerto contra el huésped.

Capítulo 16

16–1 b

16–2 c

16–3 e

16–4 b

16–5

A. Las enfermedades autoinmunitarias se distinguen por el tipo de reacción inmunitaria que es responsable por la enfermedad. Tres tipos de respuesta inmunitaria son paralelos a los mecanismos efectores descritos en los capítulos 14 y 15 para reacciones de hipersensibilidad de los tipos II, III y IV. El mismo sistema usado para diferenciar las reacciones de hipersensibilidad también se usa para enfermedades autoinmunitarias. De forma específica, la autoinmunidad tipo II es causada por los anticuerpos dirigidos contra los autoantígenos de matriz extracelular o de superficie celular. La autoinmunidad tipo III es el resultado del depósito de pequeños complejos inmunitarios solubles en los tejidos. El tercer tipo de enfermedad autoinmunitaria que corresponde con una reacción de hipersensibilidad es la de tipo IV, que es mediada por los linfocitos T efectores.

B. Las enfermedades autoinmunitarias son trastornos crónicos en que los linfocitos T efectores o los anticuerpos que ya sea fijan complemento o reclutan fagocitos erosionan lentamente uno o más tejidos del cuerpo. IgE, que recluta las funciones efectoras de los mastocitos y eosinófilos activados, causa reacciones violentas rápidas que tienen la capacidad de matar con rapidez a una persona, como en la anafilaxis. A diferencia de las reacciones alérgicas mediadas por IgE, a las que los individuos alérgicos pueden sobrevivir al evitar la exposición, cualquier respuesta IgE a un autoantígeno que no pueda evitarse, probablemente causaría la muerte antes de que la persona desafortunada o su médico tuvieran alguna idea de lo que estaba ocurriendo.

16–6 b

16–7 a—3; b—5; c—2; d—4; e—1

16–8 c

16–9 a

16–10 a, e

16–11 a

16–12 e

16–13 b

16–14

A. Genes del complejo HLA, específicamente los genes HLA clase I y clase II. Las relaciones con los genes HLA clase II son las más frecuentes. Varios alelos de estos genes se relacionan con una mayor o menor susceptibilidad a enfermedades autoinmunitarias particulares en comparación con la incidencia de enfermedades en la población en total.

B. Los genes HLA polimórficos codifican las proteínas que presentan antígenos peptídicos a los linfocitos T. Se ha propuesto que alelos particulares de estos genes se relacionan con enfermedades autoinmunitarias particulares debido a su capacidad para presentar los epítopos peptídicos requeridos a linfocitos T autorreactivos. Las relaciones con los genes HLA clase II son más frecuentes que aquellas con los genes HLA clase I debido a que los linfocitos T CD4 más que los linfocitos T CD8 son los afectados con mayor frecuencia en la autoinmunidad.

16–15 **Racional:** la respuesta correcta es d. FcRn normalmente protege a IgG de la degradación, con lo que extiende su vida media en el suero. IVIG a las dosis usadas avasalla e incapacita la función normal de FcRn. Esto tendrá el efecto de reducir la vida media de IgG circulante y aumentar la depuración de autoanticuerpos de la circulación.

16–16 **Racional:** la respuesta correcta es d. TSH se secreta en la hipófisis (no en la tiroides) cuando hay concentraciones bajas de T_3 y T_4 en la circulación (lo que sería el caso si el tejido folicular tiroideo estuviera comprometido). TSH no se produce cuando hay concentraciones elevadas de T_3 y T_4, debido a un proceso de retroalimentación inhibitorio que suspende la producción de TSH por la hipófisis. El receptor de TSH se expresa en el epitelio tiroideo (no en el tejido hipofisario) y cuando se une a TSH se induce a la tiroides a sintetizar más T_3 y T_4 a partir de un precursor de tiroglobulina yodado. Los autoanticuerpos persistentes contra el receptor TSH imitan el efecto de la estimulación de TSH, con lo que

provocan la secreción continua de T_3 y T_4; esto a su vez activa la retroalimentación en la hipófisis y suspende la producción de TSH. De esta forma, los pacientes con enfermedad de Graves tienen concentraciones bajas de TSH y presentan hipertiroidismo mediante señalización no interrumpida a través del receptor TSH.

Capítulo 17

17–1 a —T; b—T; c—F; d—T; e—F; f—F; g—T

17–2 Células cancerosas

1. Activan su propia proliferación
2. No ceden a señales de inhibición de crecimiento
3. Escapan a las señales inductoras de apoptosis
4. Se vascularizan por la formación de nuevos vasos sanguíneos
5. Se diseminan a otros tejidos en sitios distantes
6. se ven sujetas a expansión clonal mediante división celular repetida
7. evaden la erradicación por células inmunitarias.

17–3 d

17–4 c

17–5 b

17–6 c

17–7 e

17–8 a—4; b—3; c—1; d—5; e—2

17–9 c

17–10

A. Ipilumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 humano. Cuando es bloqueado por ipilumumab, CTLA-4 (un regulador nativo de la coestimulación de linfocitos T) es incapaz de unirse a su ligando, CD28. En consecuencia, los linfocitos T no se inhiben y son capaces de ejercer su función efectora por periodos más prolongados para ayudar a fortalecer la respuesta inmunitaria contra las células tumorales.

B. (i) Más de 17,000 pacientes con melanoma se han tratado con ipilumumab. (ii) Alrededor de 75% de los pacientes no tratados sobreviven menos de 1 año, pero el tratamiento ha extendido lo anterior a una tasa de supervivencia de 2 años en 24% de los casos.

17–11

A. (i) Una estrategia es modificar un receptor de linfocitos T específicos del tumor para mejorar su afinidad para el complejo de péptido tumoral y molécula HLA clase I que reconoce. Los linfocitos T del paciente se tratan a continuación *ex vivo* para lograr la expresión del receptor de

linfocito T modificado, antes de que se regresen al paciente. (ii) La otra estrategia utiliza un receptor de antígeno quimérico (CAR) que está codificado por un solo gen que codifica: (1) un sitio de unión tumor-antígeno elaborado de fragmentos variables de anticuerpo (los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras que son parte del mismo polipéptido y se mantienen unidos por un péptido de unión); (2) una ancla transmembrana; y (3) una cola citoplasmática que contiene múltiples dominios de señalización de CD28, CD137, u la cadena ζ del complejo receptor de linfocitos T. Después de la manipulación *ex vivo* de los linfocitos T del paciente, aquellas células que expresan CAR se reintroducen a la persona.

B. La estrategia de receptores de linfocitos T sólo puede utilizarse en pacientes que tienen un alotipo de HLA clase I que es compatible con el perfil de restricción de los linfocitos T a partir de los cuales se aislaron los genes de receptor de linfocitos T originales.

C. La estrategia CAR se ha usado en 27 estudios clínicos para tratar los tumores de linfocitos **B** en que los fragmentos variables tienen especificidad para CD19.

17–12 b

17–13

A. Los "anticuerpos desnudos" actúan en la misma forma en que lo hacen los anticuerpos durante su respuesta a células infectadas con virus. No están conjugados a toxinas o isótopos radiactivos. Al unirse a su blanco, median diversos efectos que incluyen la modulación de la señalización mediante receptores de superficie celular, opsonización de las células tumorales (que conducen a fijación del complemento y fagocitosis) o eliminación de las células NK mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC). Algunos "anticuerpos desnudos", como el anticuerpo anti-CD52, también inducen apoptosis.

B. Los anticuerpos conjugados están químicamente enlazados ya sea a una toxina o a un isótopo radiactivo. Las toxinas, como la auristatina, se internalizan por células tumorales mediante endocitosis, donde median de forma selectiva su efecto citotóxico. Los isótopos radiactivos, como itrio 90, se transportan de forma similar con precisión a las células blanco, donde ocurre daño al DNA y muerte celular mediante descomposición radiactiva (radiación β).

17–14 a, c, e

17–15 **Racional:** la respuesta es e. El cromosoma Filadelfia es resultado de una fusión de dos cromosomas diferentes que incluyen los genes *BCR* y *ABL*. *BCR* en el cromosoma 22 codifica una tirosina cinasa, que se fusiona con el protooncogén *ABL* en el cromosoma 9. La proteína codificada por los genes fusionados promueve la progresión del cáncer, pero cuando se inhibe por el tratamiento prolongado con Gleevec, ocurre la remisión.

17–16 **Racional:** la respuesta es e. La vacuna BCG con *Mycobacterium bovis* es un producto atenuado de DNA que contiene CpG no metilado, el ligando específico de bacterias para el receptor tipo Toll 9 (TLR9) intracelular. TLR9 se expresa por macrófagos y células dendríticas y transduce señales para citocinas inflamatorias; esto es integral para la respuesta inflamatoria *in situ* buscada para la estimulación de una respuesta inmunitaria antitumoral, así como una respuesta antimicobacteriana. Por ello, debe aplicarse directamente al sitio del tumor para que tenga este efecto.

Glosario

ACAID *véase* **desviación inmunitaria asociada a la cámara anterior**.

Ácido micofenólico Derivado activo del fármaco inmunosupresor y citotóxico micofenolato de mofetilo, que se metaboliza hacia ácido micofenólico en el hígado. Actúa inhibiendo la síntesis de guanina.

Activación cruzada inicio de una respuesta inmunitaria adaptativa por presentación cruzada de antígeno.

Activación de linfocitos T estimulación de linfocitos T vírgenes maduros por antígenos presentados por células presentadoras de antígeno profesionales. Lleva a la proliferación y diferenciación de linfocitos T efectores.

Activación de macrófagos estimulación de macrófagos que aumenta su capacidad fagocítica, de presentación de antígeno y de destrucción de bacterias. Ocurre durante una infección.

Activación del complemento inicio de una serie de reacciones en que participan las proteínas de complemento presentes en el plasma y el líquido extracelular y que lleva a la muerte y eliminación del patógeno. Puede desencadenarse de forma directa o indirecta por la presencia de un patógeno. *Véase también* **Vía alterna de activación del complemento**; **Vía clásica de activación del complemento**; **Vía de la lectina de activación del complemento**.

ADCC siglas en inglés para **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo**. Una función de las células NK.

Adenoides tejidos linfáticos secundarios asociados a mucosa que se localizan en la cavidad nasal.

Adenosina desaminasa (ADA) enzima implicada en la degradación de purinas. Su ausencia provoca la acumulación de nucleósidos y nucleótidos de purina, tóxicos, de lo que resulta la muerte de la mayoría de los linfocitos que se desarrollan dentro del timo. Esta enfermedad se debe a la ausencia genética de adenosina desaminasa, lo que se denomina **deficiencia de adenosina desaminasa**. Sus síntomas son de una inmunodeficiencia combinada grave.

Adhesinas moléculas presentes en las superficies de las bacterias que se unen a células epiteliales, facultando a las bacterias para colonizar las superficies de los epitelios.

Afinidad medida de la fuerza con que una molécula se une a otra en un sitio de unión individual. *Véase también* **Avidez.**

Agammaglobulinemia incapacidad para producir anticuerpos, reflejada por cantidades anormalmente bajas o ausencia de anticuerpos en la sangre. *Véase también* **Agammaglobulinemia ligada al sexo.**

Agammaglobulinemia ligada al sexo (XLA) trastorno genético en el cual el desarrollo de los linfocitos B se detiene en la fase de prelinfocitos B y no se forman linfocitos B maduros ni anticuerpos. La enfermedad se debe a un defecto en el gen que codifica la proteintirosincinasa BTK, que se ubica en el cromosoma X.

Aglutinación agrupamiento de partículas, más a menudo causado por anticuerpo o alguna otra molécula de unión multivalente que interactúa con antígenos en las superficies de partículas adyacentes. Se dice que tales partículas se **aglutinan**. Cuando las partículas son eritrocitos, el fenómeno se denomina hemaglutinación. *Véase también* **Hemaglutinina del virus de la gripe**.

Agonista del receptor un ligando, como un anticuerpo, que se une al receptor de forma tal que imita al ligando natural y activa el receptor. Los anticuerpos producidos en la enfermedad de Graves, una enfermedad autoinmunitaria, actúan como agonistas del receptor y activan al receptor para la hormona estimulante de la tiroides.

AID *véase* **Citidindesaminasa inducida por activación.**

AIRE *véase* **Regulador autoinmunitario**.

Alemtuzumab *véase* **anti-CD52.**

Alérgeno cualquier antígeno que induzca hipersensibilidad o reacciones alérgicas. Los alérgenos suelen ser proteínas inocuas que no amenazan de manera inherente la integridad del cuerpo.

Alergia estado de hipersensibilidad inmunológica a un antígeno ambiental normalmente inocuo. El término alergia a menudo se reserva para reacciones de hipersensibilidad tipo I, es decir, aquellas mediadas por IgE, pero puede referirse en forma general a los cuatro tipos de reacción de hipersensibilidad inmunológica (*véase* **Reacción de hipersensibilidad**). Resulta de la interacción entre el antígeno y anticuerpos o linfocitos T producidos por exposición anterior al mismo antígeno, y causa una variedad de síntomas molestos y a veces potencialmente letales, dependiendo de la vía de acceso del antígeno y el tipo de mecanismos efectores implicados. *Véase también* **Asma alérgica, Conjuntivitis**

alérgica; Rinitis alérgica.

Aloanticuerpo anticuerpo que se produce por inmunización de un miembro de una especie con antígeno derivado de otro miembro de la misma especie. Los aloanticuerpos reconocen antígenos que son resultado de variación alélica en genes polimórficos. Son tipos comunes de aloanticuerpos aquellos que reconocen antígenos de grupo sanguíneo y moléculas HLA clase I y clase II.

Aloantígeno antígeno que difiere entre miembros de la misma especie, como moléculas HLA y antígenos de grupo sanguíneo. Los aloantígenos son determinados por los diferentes alelos de genes polimórficos.

Alogénico término que describe a dos miembros de la misma especie que son genéticamente distintos.

Aloinjerto injerto de tejido entre miembros genéticamente no idénticos de la misma especie.

Alorreacción respuesta inmunitaria adaptativa producida por un miembro de una especie contra un antígeno alogénico de otro miembro de la misma especie.

Alotipos variantes naturales de una proteína que son codificadas por los alelos de un gen dado. *Véase también* **Isotipo.**

Altamente polimórfico se aplica a genes que tienen muchos alelos y para los cuales la mayoría de los individuos de una población son heterocigotos.

Amígdalas grandes agregados de células linfáticas a cada lado de la faringe.

Amígdalas linguales agregados de tejido linfático secundario en la parte posterior de la lengua.

Amígdalas palatinas agregados de tejido linfático secundario a los lados de la garganta.

Aminopeptidasa del retículo endoplásmico (ERAP) enzima presente en el retículo endoplásmico que elimina aminoácidos del extremo amino terminal de péptidos unidos a moléculas MHC clase I a fin de mejorar su ajuste, un proceso que se conoce como edición peptídica.

Anafilaxia *Véase* **Anafilaxia sistémica; Choque anafiláctico.**

Anafilaxia sistémica reacción alérgica mediada por IgE de inicio rápido y potencialmente letal, en la que un antígeno presente en el torrente sanguíneo induce la activación de mastocitos en todo el cuerpo, causando colapso circulatorio y sofocación por tumefacción traqueal.

Anafilotoxinas fragmentos C3a y C5a del complemento, que se producen durante la activación del complemento. Inducen inflamación al convocar líquido y células inflamatorias a sitios de depósito de antígeno. En algunas circunstancias C3a y C5a pueden inducir choque anafiláctoide.

Anemia deficiencia de los eritrocitos. Puede tener muchas causas, incluyendo la destrucción de los eritrocitos que ocurre en ciertas enfermedades por hipersensibilidad y autoinmunidad, y deficiencias genéticas en la producción de eritrocitos (p. ej., anemia de Fanconi).

Anemia hemolítica autoinmunitaria enfermedad caracterizada por cantidades reducidas de eritrocitos (anemia). La reducción se debe a autoanticuerpos que se unen a antígenos de superficie de los eritrocitos, causando destrucción celular.

Anemia hemolítica del recién nacido enfermedad potencialmente letal causada por anticuerpos IgG maternos dirigidos contra antígenos paternos expresados en eritrocitos fetales. El blanco habitual de esta respuesta es el antígeno de grupo sanguíneo Rh. Los anticuerpos IgG antiRh maternos (mujer Rh negativa) cruzan la placenta para atacar a los eritrocitos fetales. También llamada eritroblastosis fetal.

Anergia estado de arreactividad (no respuesta) a un antígeno. Se dice que una persona es anérgica cuando no puede establecer reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío al enfrentar un antígeno. Se dice que los linfocitos T y B son anérgicos cuando no pueden reaccionar a su antígeno específico.

Anergia de linfocitos T estado de falta de respuesta que es inducido en linfocitos T vírgenes si su receptor de antígeno está activado en ausencia de coestimulación.

Angioedema tumefacción de la piel como resultado de reacciones alérgicas mediadas por IgE, que causan aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos subcutáneos, que provocan escape de líquido hacia la piel.

Angioedema hereditario (HAE) enfermedad genética que resulta de una deficiencia en el inhibidor de C1 del sistema del complemento (C1INH). En ausencia de inhibidor de C1, la activación espontánea del sistema del complemento provoca escape difuso de líquido desde los vasos sanguíneos, cuya consecuencia más grave es una tumefacción epiglótica que causa sofocación.

Antagonista del receptor un ligando, como un autoanticuerpo, que se une

al receptor de forma tal que evita su activación. Los autoanticuerpos antagonistas contra el receptor de acetilcolina en las células musculares se producen en la miastenia grave y causan internalización y degradación del receptor.

Anti-CD25 anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD25, que está presente en los leucocitos. Se utiliza a nivel terapéutico para agotar los leucocitos de pacientes que se someten a trasplante orgánico.

Anticuerpo forma secretoria de la inmunoglobulina producida por un linfocito B. Está producido por los plasmocitos que se diferencian de linfocitos B.

Anticuerpo ampliamente neutralizante en referencia con VIH-1, una respuesta de anticuerpo protector presentada por una pequeña proporción de personas infectadas que pueden neutralizar una amplia variedad de cepas de VIH-1.

Anticuerpo anti-CD25 anticuerpo monoclonal contra la cadena γ (CD25) del receptor IL-2, que bloquea la activación del receptor y por tanto la acción de IL-2 para estimular la proliferación y diferenciación de linfocitos activados por antígeno. Se usa como un inmunosupresor previo al tratamiento en pacientes de trasplantes para evitar respuestas de rechazo.

Anticuerpo antiidiotípico anticuerpo que se une a un epítopo en el sitio de unión a antígeno de otra inmunoglobulina.

Anticuerpo catalítico anticuerpo que se une al antígeno, lo transforma químicamente, y luego lo libera.

Anticuerpo monoclonal anticuerpo producido por una misma clona de linfocitos B y que por tanto son todos idénticos en estructura y especificidad antigénica.

Anticuerpo monoclonal quimérico anticuerpo monoclonal en que se combinan regiones variables murinas (de ratón) con regiones constantes humanas.

Anticuerpo neutralizante anticuerpos IgA e IgG de alta afinidad que se unen a patógenos e impiden su proliferación o ingreso en las células.

Anticuerpo reactivo a grupo (PRA) medida de la probabilidad de que un paciente que necesita un trasplante esté sensibilizado a los donadores potenciales. El suero del paciente se prueba contra tejido de un grupo representativo de individuos en busca de anticuerpos que pudieran causar rechazo hiperagudo (inmediato) de un injerto. El PRA es el porcentaje de individuos en el grupo cuyas células reaccionan con los anticuerpos del

paciente.

Antígeno cualquier molécula o fragmento molecular que es reconocido por un anticuerpo o receptor de linfocito B o que puede unirse a una molécula MHC y ser presentada a un receptor del linfocito T. *Véase también* **epítopo**.

Antígeno 3 asociado al funcionamiento leucocítico *Véase* **LFA-3.**

Antígeno asociado a tumor antígeno característico de determinadas células tumorales que también está presente en algunos tipos de células normales.

Antígeno CT *Véase* **Antígeno de cáncer/testículo.**

Antígeno de cáncer/testículo (antígeno CT) cualquiera de un subgrupo de antígenos asociados a tumor que normalmente sólo se expresan en los espermatozoides inmaduros de los testículos.

Antígeno de histocompatibilidad menor cualquier antígeno derivado de proteínas celulares polimórficas que puede ocasionar el rechazo de un tejido u órgano trasplantado en un individuo que genéticamente no es idéntico.

Antígeno de trasplante nombre dado históricamente a las moléculas MHC porque son los principales antígenos que provocan el rechazo de órganos trasplantados.

Antígeno específicos de tumor antígeno característico de células tumorales y que no se expresa en células sanas normales.

Antígeno Rhesus D (RhD) el antígeno rhesus que debe ser compatible para una transfusión sanguínea exitosa. La falta de correspondencia RhD entre el feto y la madre es la causa de la **anemia hemolítica del recién nacido.**

Antígeno timoindependiente (antígeno TI) antígeno capaz de inducir la producción de anticuerpo en ausencia de linfocitos T. Hay dos tipos de antígenos TI: **antígenos TI-1**, que tienen actividad activadora de linfocitos B intrínseca, y **antígenos TI-2**, que tienen múltiples epítopos idénticos los cuales forman enlaces cruzados con receptores del linfocito B.

Antígeno tumoral componente de superficie celular de células tumorales que puede inducir una inmunorrespuesta en los individuos afectados. *Véase también* **Antígeno asociado a tumor**; **Antígenos específico de tumor**.

Antisuero componente líquido de sangre coagulada de un individuo

inmune. Contiene anticuerpos contra un antígeno dado. El antisuero consta de una combinación heterogénea de anticuerpos que se unen al antígeno.

AP-1 familia de factores de transcripción, algunos de los cuales participan en la activación de linfocitos.

APECED siglas en inglés para **poliendrocrinopatía, candidosis** y **distrofia ectodérmica autoinmunitarias**

Apéndice tejido linfático secundario relacionado con el intestino que se localiza al inicio del colon.

Apoptosis mecanismo de muerte celular en el cual las células por destruir se inducen a degradarse desde dentro, de una manera limpia. También se denomina **muerte celular programada**.

Área del linfocito T *Véase* **Zona del linfocitos T.**

Artritis reumatoide enfermedad inflamatoria común de las articulaciones debida a una respuesta inmunitaria.

Asma alérgica enfermedad causada por una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE a antígeno inhalado, en la cual los bronquios se constriñen y el paciente tiene dificultad para respirar.

Asma crónica enfermedad caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias y dificultad para respirar. Aunque probablemente se inicia por la exposición a un alérgeno (**asma alérgica**), el asma crónica puede perpetuarse en su ausencia y es exacerbado por el humo del tabaco.

Atopia tendencia genética de algunas personas a producir reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE (reacciones alérgicas) contra sustancias inocuas.

Auto MHC moléculas MHC clases I y II de la propia persona.

Autoantígeno cualquier componente antigénico del cuerpo que provoca una inmunorrespuesta del sistema inmunitario del propio individuo.

Autocrino término que describe una citocina u otra molécula secretoria que actúa en el mismo tipo de célula que la secretó.

Autoinjerto injerto de tejido tomado de un sitio anatómico y trasplantado a otro en el mismo individuo.

Autólogo término que describe células, moléculas HLA, etcétera, que provienen del individuo en cuestión.

Autopéptido cualquier péptido producido a partir de las proteínas propias del organismo. En ausencia de infección, estos péptidos ocupan los sitios de unión a péptido de moléculas MHC en superficies celulares y no suelen

ser reconocidos como antigénicos por el sistema inmunitario de la persona.

Autoproteína cualquier proteína del propio cuerpo de la persona. Estas proteínas no suelen reconocerse como antigénicas por el sistema inmunitario de la persona.

Autorreactivo que reacciona a los antígenos propios.

Autorrenovación capacidad de una población de células de renovarse, como las células troncales, para mantenerse a sí mismas de forma permanente a través de multiplicación y diferenciación limitada.

Avidez fuerza global con que un anticuerpo se une a su antígeno con múltiples sitios, en contraste con la afinidad, que es la fuerza de unión en un sitio individual.

Azatioprina fármaco inmunosupresor que destruye células en división. Se emplea en trasplantes para ayudar a suprimir reacciones de rechazo.

Bacterias microorganismos procarióticos diversos que son responsables de muchas enfermedades infecciosas de seres humanos y otros animales. Algunos patógenos bacterianos sólo viven fuera de la célula, colonizando superficies tisulares y espacios intercelulares; otras pueden invadir las células y vivir a nivel intracelular.

Bacterias encapsuladas microorganismos que poseen cubiertas de carbohidrato que los protegen contra la fagocitosis. Las bacterias encapsuladas causan infecciones extracelulares y sólo pueden ser eliminadas por los fagocitos si primero son recubiertas por anticuerpo y complemento.

BAFF factor activador de linfocitos B de la familia del TNF. Es una citocina que promueve la supervivencia de los linfocitos B.

Basófilo leucocito presente en pequeñas cantidades en la sangre; es uno de los tres tipos de granulocitos. Los basófilos contienen gránulos que se tiñen con colorantes básicos, de ahí su nombre.

Bazo órgano adyacente al extremo superior del estómago. Una de sus funciones es retirar de la circulación eritrocitos senescentes o dañados; la otra es como órgano linfoide secundario en el que se inician respuestas inmunitarias a patógenos y antígenos trasportados por la sangre.

Belatacept proteína quimérica de CTLA4 y la porción Fc de una molécula IgG. Actúa como un fármaco inmunosupresor mediante la unión CTLA4 a las moléculas B7 en los linfocitos T y previene su coestimulación por CD28 en las células presentadoras de antígeno, y por la porción Fc activa

el complemento en la superficie de las células dendríticas y las elimina.

Bolsillo intraepitelial invaginación de la membrana plasmática basolateral de la célula M en el epitelio intestinal, que permite que los antígenos transportados y los microorganismos encuentren células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B en el tejido linfoide subyacente.

Bronquiectasia inflamación crónica de los bronquiolos pulmonares.

C1 proteína C1 del complemento, la primera que se activa en la vía clásica de fijación del complemento. Es un complejo de las proteínas C1q, C1s y C1r y se une a proteína C reactiva o a anticuerpo que recubre una superficie antigénica. La C1 activada tiene actividad de serinproteasa y escinde el componente del complemento **C4** para producir C4b, y el componente del complemento **C2** para producir C2a, que juntos forman la C3 convertasa clásica C4b2a.

C2 proteína del complemento C2; *véanse detalles en* **C1**.

C3 *Véase* **Componente de complemento C3.**

C3 convertasa alterna la C3 convertasa de la vía alterna de activación del complemento. Está formada por C3 o C3(H_2O) unido a Bb (C3Bb o C3(H2O)Bb) proteolíticamente activo, y escinde C3 en C3a y C3b.

C3 convertasa cualquiera de las enzimas proteolíticas que se forman durante la activación del complemento y escinden el componente C3 a C3b y C3a, con lo cual permiten a C3b unirse de modo covalente a antígenos. *Véase también* **C3 convertasa alterna**; **C3 convertasa clásica.**

C3 convertasa clásica serinproteasa de superficie de la vía clásica de activación del complemento. Consta de los componentes del complemento C4b2a, y escinde C3 en C3a y C3b.

C4 proteína del complemento C4; *véanse detalles en* **C1**.

C5 convertasa alterna la C5 convertasa de la vía alterna de activación del complemento. Está formada por dos moléculas de C3b unidas a Bb (C3b2Bb), y escinde C5 en C5a y C5b.

Cadena α del receptor del linfocito T (TCRα) una de las dos cadenas polipeptídicas que componen la forma más común de receptor del linfocito T, el llamado receptor del linfocito T α:β.

Cadena β del receptor del linfocito T (TCRβ) una de las dos cadenas polipeptídicas que componen la forma más común de receptor del linfocito T, el llamado receptor del linfocito T α:β.

Cadena γ común (γc) cadena proteínica que es el componente señalizador

de varios receptores de citocina distintos, incluidos los de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15.

Cadena γ del receptor del linfocito T (TCRγ) una de las dos cadenas de polipéptidos que constituyen la forma minoritaria del receptor del linfocito T, el receptor de linfocito T γ:δ.

Cadena δ del receptor del linfocito T (TCRδ) una de las dos cadenas de polipéptidos que constituyen la forma minoritaria del receptor del linfocito T, el receptor de linfocito T γ:δ.

Cadena invariante (Ii) polipéptido que se une a proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II en el retículo endoplásmico e impide que se unan a péptidos aquí. Li se degrada en los endosomas, lo que permite que las moléculas MHC clase II se unan a péptidos presentes en los endosomas.

Cadena ligera (cadena L) menor de los dos tipos de cadena polipeptídica en una molécula de inmunoglobulina. Consta de un dominio variable y uno constante, y está unida por un enlace disulfuro a una cadena pesada en la molécula de inmunoglobulina. Existen dos clases de cadenas ligeras, κ y λ.

Cadena ligera sustituta proteína que imita una cadena ligera de inmunoglobulina. Está constituida por dos subunidades, VpreB y λ5, y es producida por prolinfocitos B. Junto con la cadena pesada μ forma el receptor del prelinfocito B en los linfocitos pre-B.

Cadena pesada (cadena H) mayor de los dos tipos de polipéptido en una molécula de inmunoglobulina. Consta de un dominio variable y varios dominios constantes. Las cadenas pesadas de inmunoglobulina existen en una variedad de isotipos (o clases) de cadena pesada, cada uno de los cuales confiere una función efectora distintiva a la molécula de anticuerpo.

Calcineurina serin/treoninfosfatasa citosólica que contribuye a la activación de linfocitos T. Los fármacos inmunosupresores ciclosporina A y tacrolimus actúan inhibiendo la calcineurina.

Calnexina proteína de membrana del retículo endoplásmico que facilita el plegamiento recientemente sintetizado de moléculas MHC y otras glucoproteínas.

Calreticulina proteína chaperona soluble en el retículo endoplásmico que es parte del complejo de carga peptídica que carga péptidos en las moléculas MHC clase I en el retículo endoplásmico.

Cambio de clase *Véase* **Cambio de isotipo**.

Cambio de isotipo proceso por el cual un linfocito B cambia la clase de inmunoglobulina que produce al tiempo que preserva la identidad antigénica de la inmunoglobulina. El cambio de isotipo implica un proceso de recombinación somática que une un gen de región constante de la cadena pesada distinto al exón de región variable existente. También se le conoce como cambio de clase.

Cáncer término amplio para designar diversas enfermedades causadas por proliferación celular invasiva anormal.

CAR *Véase* **Receptor de antígeno quimérico.**

Carcinógeno sustancia o agente físico que aumenta el riesgo de cáncer.

Carcinoma cáncer de células epiteliales.

Caspasa tipo de proteasa que participa en la generación de algunas citocinas de sus proproteínas inactivas como parte de un complejo proteínico llamado inflamosoma. Las caspasas también tienen muchas funciones no inmunitarias.

CCL19 Quimiocinas secretadas por células estromáticas y células dendríticas en tejidos linfáticos secundarios, que atraen leucocitos y células dendríticas al tejido.

CCL21 Quimiocinas secretadas por células estromáticas y células dendríticas en tejidos linfáticos secundarios, que atraen leucocitos y células dendríticas al tejido.

CCR7 receptor de superficie de los leucocitos para las quimiocinas CCL19 y CCL21.

CD2 molécula de adhesión en la superficie de los linfocitos T que se une a la molécula de adhesión LFA-3 en la superficie de células presentadoras de antígeno.

CD19 componente del correceptor del linfocito B.

CD21 otro nombre para el receptor 2 de complemento (CR2). Es un componente del receptor del linfocito B.

CD28 receptor de baja afinidad en los linfocitos T; interactúa con moléculas coestimuladoras B7 para promover la activación de linfocitos T.

CD34 adresina vascular que se expresa en vénulas del endotelio alto en los vasos linfáticos y participa en la extravasación de leucocitos.

CD40 glucoproteína de superficie celular en los linfocitos B cuya interacción con el ligando de CD40 en los linfocitos T induce la proliferación, diferenciación y cambio de isotipo de linfocitos B.

CD59 otro nombre para la **protectina**, una proteína de control del complemento.

CD81 proteína de superficie celular que es un componente del receptor del linfocito B que también es un receptor celular para el virus de la hepatitis C. También llamado TAPA-1.

CD94:NKG2A receptor inhibitorio expresado en un subgrupo de células NK. Su ligando es HLA-E.

CD94:NKG2C receptor de activación expresado en un subgrupo de células NK. Su ligando es HLA-E.

CDR *Véase* **Regiones determinantes de complementariedad**.

Célula asesina natural (célula NK) linfocito citotóxico granular grande que circula en la sangre y es importante en la inmunidad innata contra patógenos intracelulares como los virus. Las células NK no tienen receptores variables para antígeno, pero presentan muchos otros receptores por medio de los cuales reconocen y destruyen células infectadas por virus y determinadas células tumorales. También se conoce como **linfocito asesino natural** o **linfocito granular grande**.

Célula B nombre alternativo para **Linfocito B.**

Célula blanco cualquier célula sobre la que actúen directamente linfocitos T efectores, u otras células o moléculas efectoras. Por ejemplo, las células infectadas por virus son los blancos de los linfocitos T citotóxicos, que las destruyen, y los linfocitos B vírgenes son los blancos de linfocitos T CD4 efectores, que ayudan a estimularlos para producir anticuerpos.

Célula con micropliegues (célula M) célula de la mucosa intestinal que facilita el transporte de patógenos y antígenos desde la luz del intestino hacia tejidos linfáticos secundarios subyacentes al epitelio intestinal.

Célula de Kupffer célula fagocíticas del hígado que reviste los sinusoides hepáticos.

Célula de memoria término general para los linfocitos que son responsables del fenómeno de la memoria inmunitaria.

Célula dendrítica célula presentadora de antígeno profesional con morfología tipo ramificada (dendrítica) que está presente en los tejidos. Estas células provienen de la médula ósea y son distintas de las células dendríticas foliculares que presentan antígeno a los linfocitos B. Las **células dendríticas inmaduras** captan y procesan antígenos pero no pueden aún estimular linfocitos T. Las **células dendríticas maduras** o

activadas están presentes en tejidos linfáticos secundarios y son capaces de estimular linfocitos T.

Célula dendrítica activada célula dendrítica que capta patógenos en un sitio de infección, se estimula a viajar al tejido linfoide secundario y presenta antígenos a linfocitos T.

Célula dendrítica folicular (FDC) célula no linfática característica de los folículos en tejidos linfáticos secundarios. Estas células tienen largas prolongaciones ramificadas que hacen contacto estrecho con linfocitos B y poseen receptores de Fc y de complemento que retienen complejos antígeno: anticuerpo: complemento en sus superficies por largos periodos. Estas células son cruciales para seleccionar linfocitos B que se unan a antígeno durante las respuestas de anticuerpos.

Célula dendrítica inmadura célula dendrítica presente en los tejidos que capta antígeno pero no expresa moléculas coestimuladoras y aún no puede actuar como célula presentadora de antígeno profesional para los linfocitos T vírgenes. Después de la activación por antígeno se desarrolla en una **célula dendrítica madura.**

Célula dendrítica madura célula dendrítica presente en los tejidos linfáticos secundarios, que expresa moléculas coestimuladoras y otras moléculas de superficie celular las cuales la capacitan para presentar antígeno a linfocitos T vírgenes y activarlos.

Célula dendrítica plasmacitoide tipo de célula dendrítica que produce cantidades abundantes de interferón en respuesta a la detección de una infección viral a través de sus receptores tipo Toll.

Célula efectora linfocito activado con diferenciación terminal capaz de eliminar patógenos o eliminarlos del cuerpo sin necesidad de mayor diferenciación.

Célula estromal célula que constituye la armazón de soporte de un tejido u órgano.

Célula hematopoyética cualquier célula sanguínea o sus tipos celulares precursores.

Célula inflamatoria *Véase* **Inflamación.**

Célula M tipo celular especializado del epitelio del intestino, a través del cual antígenos y patógenos ingresan en el tejido linfoide asociado a intestino procedentes de los intestinos.

Célula troncal cancerosa población minoritaria de células en un tumor

que se autorrenuevan y son más resistentes a las toxinas y la radiación que suelen usarse para tratar el cáncer.

Célula troncal hematopoyética pluripotente célula troncal de la médula ósea que da origen a todos los elementos celulares de la sangre.

Célula MAIT *Véase también* **Linfocito T invariante asociado a la mucosa.**

Célula mononuclear de sangre periférica (PBMC) fracción celular de una muestra sanguínea que contiene sobre todo linfocitos y monocitos, esto es, células con un núcleo unilobular redondo. Se extraen de la sangre entera mediante un fraccionamiento del gradiente de densidad en presencia del polisacárido hidrófilo Ficoll-Paque.

Célula NK *Véase* **Célula asesina natural**.

Célula NK uterina (uNK) célula NK especializada presente en el útero, donde regula las actividades de las células trofoblásticas fetales durante la formación en la placenta.

Célula NKT subserie de linfocitos T α:β que expresan receptores que reconocen antígenos lípidos presentados por la proteína CD1d tipo MHC clase I.

Célula presentadora de antígeno cualquier célula que presenta un antígeno peptídico en su superficie en combinación con moléculas MHC de modo que pueda ser reconocido por un linfocito T específico de antígeno. *Véase también* **Célula presentadora de antígeno profesional.**

Célula presentadora de antígeno profesional se refiere sobre todo a células dendríticas, pero también a monocito-macrófago y linfocitos B, todos los cuales captan, procesan y presentan antígenos del ambiente y, una vez activados, son capaces de activar linfocitos T vírgenes o parcialmente activados.

Célula T nombre alternativo para los **Linfocitos T.**

Centro germinal zona de un tejido linfático secundario que es sitio de proliferación, selección, maduración y muerte celular intensas. Los centros germinales se forman en torno a redes de células dendríticas foliculares cuando los linfocitos B activados migran al interior de los folículos linfoides. Los acontecimientos celulares y morfológicos que forman el centro germinal y ocurren aquí se denominan en conjunto **reacción del centro germinal.**

Centroblasto linfocito B grande en división, presente en centros

germinales. En ellos ocurre la hipermutación somática, y de ellos provienen los linfocitos B secretores de anticuerpo y de memoria.

Centrocito linfocitos B situados en centros germinales que no experimentan división. Han sufrido cambio de isotipo e hipermutación somática.

CGD siglas en inglés de **enfermedad granulomatosa crónica**.

Choque anafiláctico reacción alérgica mediada por IgE contra un antígeno administrado de manera sistemática (p.ej. veneno de insecto inyectado en el torrente sanguíneo por una picadura), la cual causa colapso circulatorio (choque) y sofocación por tumefacción traqueal, que puede causar la muerte. *Véase también* **anafilaxia sistémica**.

Choque séptico síndrome a menudo mortal, causado por la liberación sistémica de la citocina TNF-α posterior a una infección bacteriana hacia el torrente sanguíneo, usualmente por bacterias gramnegativas.

Ciclofilinas familia de proteínas citoplásmicas que se unen a los fármacos inmunosupresores ciclosporina A y tacrolimus. El complejo de fármaco y ciclofilina se une a calcineurina, y esto impide la activación de los linfocitos T.

Ciclofosfamida agente alquilante empleado como fármaco inmunosupresor. Actúa destruyendo células en división rápida, incluidos linfocitos que proliferan en respuesta a antígeno.

Ciclosporina A fármaco inmunosupresor que de manera específica impide la activación y la actividad efectora de los linfocitos T. También llamada simplemente ciclosporina.

Cimógeno forma funcionalmente inactiva de una proteasa, que para activarse requiere escisión por otra proteasa.

Citidindesaminasa inducida por activación (AID) enzima que desamina DNA en residuos citidina, convirtiéndolos en uracilo. La actividad de esta enzima y la reparación ulterior del DNA dañado constituyen la base de la hipermutación somática y el cambio de isotipo en los linfocitos B activados.

Citocina cualquiera de un gran número de proteínas secretadas por las células que actúan a nivel local para cambiar el comportamiento de las células vecinas. Las citocinas actúan al unirse a receptores específicos en sus células blanco. Las citocinas generadas por linfocitos a menudo se denominan linfocinas o interleucinas.

Citocina inflamatoria *Véase* **Inflamación.**

Citocina proinflamatoria cualquier citocina que actúa para promover un estado de inflamación en un tejido infectado. Otro nombre para la citocina infamatoria.

Citometría de flujo técnica en que es posible contar o identificar a células individuales por sus moléculas de superficie celular después del marcado fluorescente.

Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) destrucción de células blanco cubiertas de anticuerpo por células NK que tienen el receptor FcγRIII (CD16), el cual reconoce la región Fc del anticuerpo unido.

Citotoxinas proteínas producidas por linfocitos T citotóxicos las cuales participan en la destrucción de células blanco. Perforinas, granzimas y granulisina son ejemplos de citotoxinas.

Clase otro nombre para **isotipo**, específicamente cuando se refiere a inmunoglobulinas. Las clases de inmunoglobulinas son IgA, IgD, IgE, IgG e IgM.

Clusterina proteína reguladora de complemento que evita que el complejo soluble de C5b con C6 y C7 se relacione con las membranas celulares.

Coadyuvantes sustancias empleadas en inmunología experimental y en la producción de vacunas para fomentar la respuesta inmunitaria adaptativa a un antígeno. El coadyuvante activa la inmunidad innata y debe inyectarse junto con el antígeno para ejercer su efecto. La mayoría de los antígenos proteínicos no son inmunógenos sin un coadyuvante.

Coestimulador inducible de linfocitos T (ICOS) proteína de superficie celular de los linfocitos T_{FH}, estructuralmente relacionada con CD28 y CTLA4, que se une al ligando ICOS en las células dendríticas y transduce señales estimulantes.

Colectina cualquier miembro de una familia de proteínas de unión a azúcar dependientes de calcio (lectinas) que contienen secuencias parecidas a colágeno. Un ejemplo es la lectina de unión a manosa.

Comensal término que describe un microorganismo que de manera habitual vive en la superficie o el interior del ser humano y que habitualmente no causa enfermedad o daño e incluso puede ser benéfico.

Compartimiento efector en el sistema inmunitario mucoso, un tejido como la lámina propia intestinal en que residen la mayoría de las células

efectoras.

Compartimiento inductivo en el sistema inmunitario mucoso, el tejido linfoide directamente por debajo del epitelio mucoso, donde las interacciones entre antígeno, células dendríticas y linfocitos induce respuestas inmunitarias adaptativas.

Complejo asesino natural (NKC) región genómica de las familias génicas que codifican los receptores tipo lectina de las células NK y otros leucocitos.

Complejo CD3 complejo de proteínas de señalización que se asocia con receptores del linfocito T. Consta de CD3γ, cadenas δ y ε, y cadenas ζ.

Complejo de antígeno leucocítico humano (complejo HLA) nombre para el complejo principal de histocompatibilidad en humanos. Se ubica en el brazo corto del cromosoma 6 y codifica las moléculas polimórficas HLA clase I y clase II, así como otras proteínas involucradas en la función del sistema inmunitario. Los genes individuales están designados por mayúsculas, como HLA-A, y los alelos están designados por números, como HLA-A*0201.

Complejo de ataque de membrana complejo de componentes terminales del complemento que forma un poro en la membrana de la célula blanco, con lo cual la daña y causa lisis celular.

Complejo de carga de péptido complejo proteínico en la membrana del retículo endoplásmico que carga péptidos desde el transportador TAP hasta las moléculas MHC clase I.

Complejo HLA *Véase* **Complejo de antígeno leucocítico humano.**

Complejo principal de histocompatibilidad (MHC) grupo numeroso de genes, sobre todo del sistema inmunitario, presente en todos los vertebrados, los cuales codifican, entre otras proteínas, las moléculas altamente polimórficas MHC clase I y II, que participan en la presentación de antígenos peptídicos a los linfocitos T y son la base del tipo tisular de un individuo.

Complejo receptor del linfocito T complejo formado por el receptor del linfocito T y las cadenas invariantes CD3 y ζ que constituyen un receptor antigénico funcional en la superficie del linfocito T que puede señalar al interior cuando se une el antígeno.

Complejo receptor leucocítico (LRC) complejo de genes que codifican los receptores tipo inmunoglobulina en las células NK humanas, lo que incluye los receptores tipo inmunoglobulina de las células asesinas (KIR).

Complemento grupo de proteínas plasmáticas que actúan en una cascada de reacciones para atacar formas extracelulares de patógenos en los espacios extracelulares y la sangre. Los patógenos se recubren con proteínas de complemento, que pueden destruir al patógeno directamente o facilitar su ingestión y destrucción por fagocitos. Participa tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa y se activa ya sea directa o indirectamente por la presencia de una infección.

Componente 3 del complemento (C3) componente central y más importante del sistema del complemento, que es escindido en C3a y C3b en las reacciones del complemento. C3b se une de forma covalente a las superficies de los patógenos y actúa como una opsonina, facilitando la fagocitosis del patógeno. C3a es una anafilatoxina.

Componente secretor, pieza secretora fragmento del receptor de poli-Ig que queda unido a IgA dimérica después de su transporte a través del epitelio mucoso.

Configuración de la línea germinal organización no reordenada original de los genes de inmunoglobulina y del receptor del linfocito T en el DNA de las células germinales y de células somáticas aparte de linfocitos **T** y B.

Conjuntivitis alérgica reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE en la conjuntiva del ojo, lo cual provoca inflamación y lágrimas. Suele deberse a antígenos llevados por el aire, como pasto y pólenes de árbol.

Controlador de élite la persona 1 en 300 infectada con VIH que es capaz de reducir el virus en su sangre a niveles indetectables y que mantiene su salud durante décadas.

Controlador virémico individuos infectados con VIH que mantienen una viremia baja con 2000 copias o menos de RNA viral por mililitro de sangre, y se mantienen sanos.

Conversión génica proceso por el cual una copia de un gen o una parte de un gen es sustituida por una versión diferente de ese gen o de esa parte.

Conversión interalélica mecanismo de recombinación genética entre dos alelos de un locus en el cual un segmento de un alelo es sustituido por el segmento homólogo del otro. Este mecanismo se emplea para generar nuevos alelos HLA clase I y clase II.

Correceptor del linfocito B complejo de los polipéptidos CD19, TAPA-1 y receptor de complemento 2 (CR2) que se une al complemento en la célula blanco que porta antígeno y así potencia su respuesta a antígeno específico.

Correceptor de linfocito T cualquiera de las glucoproteínas de superficie celular CD4 o CD8 que coopera con el receptor de linfocitos T para determinar con qué células blanco interactuará un linfocito T determinado.

CR1, **CR2**, **CR3**, **CR4** *Véase* **receptor de complemento 1; receptor de complemento 2; receptor de complemento 3; receptor de complemento 4.**

CR3 *Véase* **Receptor de complemento 3.**

CR4 *Véase* **Receptor de complemento 4.**

Criptidinas defensinas α HD5 y HD6, que son proteínas antibacterianas secretadas por las células de Paneth del intestino delgado.

CTLA4 receptor inhibidor de alta afinidad en los linfocitos T que interactúa con moléculas coestimuladoras B7.

CXCL8 quimiocina producida por macrófagos activados y que participa en la extravasación de neutrófilos hacia un tejido infectado.

CXCL13 quimiocina secretada por células dendríticas foliculares, que atrae linfocitos B hacia el interior de los folículos linfáticos.

DAF *Véase* **Factor acelerador de la degradación**.

DC-SIGN molécula de adhesión exclusiva de células dendríticas activadas, que se une a ICAM-3 en las superficies de los linfocitos T. También llamada CD209.

Dectina-1 receptor fagocítico en los macrófagos que reconoce los ligandos de carbohidratos en los patógenos.

Defensina cualquiera de una gran familia de péptidos antimicrobianos de 35 a 40 aminoácidos de longitud que pueden penetrar membranas microbianas y dañar su integridad. Están presentes en superficies epiteliales y en gránulos neutrófilos.

Defensina α una subserie de péptidos antimicrobianos secretados conocidos como **defensinas.**

Deficiencia de adenosina desaminasa *véase* **Adenosina desaminasa.**

Deficiencia de adhesión leucocítica enfermedad por inmunodeficiencia en la cual no se produce la cadena β común de las integrinas leucocíticas. La deficiencia resultante de integrinas afecta principalmente la capacidad de los leucocitos para ingresar en sitios infectados por patógenos extracelulares, por lo cual estas infecciones no pueden ser erradicadas eficazmente.

Deficiencia de MHC clase I enfermedad por inmunodeficiencia rara de

determinación genética en que las moléculas MHC clase I no están presentes en las superficies celulares, como resultado de proteínas TAP no funcionales. Esto resulta en una deficiencia de la función de linfocitos T CD8. También se conoce como **Síndrome de linfocitos desnudos tipo 1.**

Deficiencia de MHC clase II inmunodeficiencia genéticamente determinada en que las moléculas MHC clase II no se producen y que resulta en una falta de función de los linfocitos T CD4 e inmunodeficiencia grave.

Deficiencia de NEMO nombre alterno para **displasia ectodérmica hipohidrótica e inmunodeficiencia ligadas al sexo**.

Deficiencia de receptor de IFN-γ nombre general para una inmunodeficiencia genética causada por la falta o deficiencia del receptor de IFN-γ en macrófagos y monocitos, y por tanto un déficit en su actividad. La enfermedad se caracteriza por una incapacidad para eliminar bacterias intracelulares, en especial micobacterias.

Deficiencia de receptor de IL-12 inmunodeficiencia genética causada por la falta del receptor de IL-12 en macrófagos y monocitos, y por tanto un déficit en su actividad. Esta enfermedad se caracteriza por una incapacidad para eliminar bacterias intracelulares, en especial micobacterias.

Deficiencia selectiva de IgA trastorno frecuente en el cual se produce poco o nada de IgA pero la producción de todos los demás isotipos es normal. No suele causar síntomas evidentes de inmunodeficiencia.

Deleción clonal eliminación durante el desarrollo de linfocitos de linfocitos inmaduros que se unen a antígenos propios. La deleción clonal es el principal mecanismo que produce tolerancia.

Deriva antigénica proceso por el cual mutaciones puntuales en genes del virus de la gripe causan alteraciones en la estructura de antígenos de la superficie viral. Esto ocasiona diferencias antigénicas anuales en las cepas del virus de la gripe.

Dermatitis atópica enfermedad alérgica mediada por IgE que afecta la piel y tiene tendencia familiar. También llamada **Eczema**.

Desensibilización procedimiento terapéutico en el cual un individuo alérgico se expone a dosis crecientes de un alérgeno con el objetivo de inhibir sus reacciones alérgicas. Probablemente funciona desplazando el equilibrio entre linfocitos CD4 T_H1 y T_H2, con lo que cambia el anticuerpo producido de IgE a IgG.

Desequilibrio de enlace situación en que alelos específicos de dos o más genes polimórficos (por ejemplo los que comprenden un haplotipo HLA) se heredan juntos, con una frecuencia más alta de lo que se esperaría por azar.

Desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) enzima que inserta nucleótidos no templados (nucleótidos N) en las uniones entre segmentos génicos durante el reordenamiento de los genes para el receptor del linfocito T y la inmunoglobulina.

Desplazamiento antigénico proceso por el cual los virus de la gripe reordenan sus genomas segmentados y cambian radicalmente sus antígenos de superficie. El surgimiento de nuevos virus por desplazamiento antigénico es la causa habitual de las pandemias de gripe.

Desviación inmunitaria asociada a la cámara anterior (ACAID) estado sistémico activo de tolerancia a antígenos ajenos que existe en el ojo y que le permite tolerar injertos corneales de todos los tipos HLA. Se debe a factores inmunomoduladores en el humor acuoso de la cámara anterior del ojo.

Determinante antigénico *Véase* **epítopo**.

Diabetes tipo 1 enfermedad autoinmunitaria en la cual se destruyen gradualmente células β secretoras de insulina de los islotes pancreáticos de Langerhans. También se denomina diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM) o diabetes de inicio juvenil (debido a que suele aparecer al inicio de la vida, en la infancia o la adolescencia).

Direccionamiento movimiento de las células de la circulación hacia los tejidos. Por ejemplo, los linfocitos T vírgenes se direccionan a los tejidos linfoides secundarios y los linfocitos T efectores se direccionan a un sitio de infección.

Displasia ectodérmica hipohidrótica e inmunodeficiencia ligadas al sexo trastorno genéticamente determinado que se caracteriza por defectos del desarrollo e inmunodeficiencia, causados por un defecto en un componente de la vía de señalización de NFκB llamada NEMO (modulador esencial NFκB). El gen NEMO se ubica en el cromosoma X y por tanto el trastorno afecta sobre todo a varones. También se conoce como deficiencia NEMO.

Diversidad de unión variedad presente en polipéptidos de inmunoglobulina y receptor del linfocito T que se crea durante el proceso de reordenamiento génico por la adición o eliminación de nucleótidos en

las uniones entre segmentos génicos.

Dominante término que describe un alelo que influye en el fenotipo de individuos homocigotos y heterocigotos. Suele referirse a alelos causales de enfermedad que codifican proteínas con defectos funcionales.

Dominio C *Véase* **Dominio constante.**

Dominio constante (dominio C) dominio proteínico que constituye las regiones constantes de las cadenas de inmunoglobulina y del receptor del linfocito **T**. Las cadenas ligeras de inmunoglobulina y las cadenas del receptor del linfocito T tienen un dominio C; las cadenas pesadas de inmunoglobulina tienen 3 o 4 dominios C.

Dominio de inmunoglobulina (dominio Ig) módulo de estructura proteínica consistente en alrededor de 100 aminoácidos que se pliegan en un sándwich de dos láminas β mantenidas juntas por un enlace disulfuro. Las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina están formadas por una serie de dominios de inmunoglobulina. Hay dominios similares en muchas otras proteínas de sistemas inmunitarios.

Dominio de reclutamiento de caspasa un dominio en los receptores tipo NOD que reclutan a otras proteínas de señalización (en este caso no caspasas) a la vía de señalización del receptor NOD.

Dominio Ig *Véase* **Dominio de inmunoglobulina**.

Dominio tipo inmunoglobulina dominio proteínico parecido en estructura al dominio de inmunoglobulina pero que existe en muchas otras proteínas, incluidas MHC clases I y II, CD4 y CD8.

Dominio V *Véase* **Dominio variable**.

Dominio variable (dominio V) dominio amino terminal de las cadenas polipeptídicas de inmunoglobulina y del receptor del linfocito **T**. Dominios variables pareados constituyen el sitio de unión a antígeno.

Eczema enfermedad cutánea alérgica común en niños, que se observa como placas escamosas, enrojecidas y pruriginosas en la piel. También llamada dermatitis atópica.

Edema acumulación anormal de líquido en el tejido conjuntivo, que causa tumefacción.

Edición del receptor sustitución de un receptor de antígeno autorreactivo en un linfocito B en desarrollo con un receptor autorreactivo, proceso mediante el cual rondas adicionales de reordenamiento de genes de cadena ligera pueden producir una nueva cadena ligera para sustituir la que es

autorreactiva.

Edición peptídica la selección de péptidos por el complejo de carga peptídica que se une fuertemente a las moléculas MHC clase I, junto con el corte de los péptidos unidos a la longitud adecuada por la **aminopeptidasa del retículo endoplásmico (ERAP).**

Efecto de injerto contra tumor (GVT) *Véase* **Efecto de injerto contra leucemia.**

Efecto transfusional mejora en el resultado de un trasplante si el receptor recibe antes transfusiones sanguíneas de personas que comparten un alotipo HLA-DR con el órgano por trasplantar.

Endocitosis mediada por receptor interiorización de material extracelular que está unido a un receptor en la superficie celular.

Endosoma vesícula intracelular rodeada por membrana que se forma por la invaginación y desprendimiento de una parte de la membrana plasmática, conectando el material extracelular con la célula.

Endotelio epitelio que recubre el interior de los vasos sanguíneos.

Enfermedad autoinflamatoria tipo de enfermedad caracterizada por brotes crónicos y recurrentes de inflamación sistémica mediada por células de la inmunidad innata y que no implica anticuerpos o linfocitos T efectores. Algunas enfermedades autoinflamatorias tienen un componente genético, como fiebre mediterránea familiar y las fiebres periódicas hereditarias.

Enfermedad autoinmunitaria enfermedad en la cual la patología es causada por una inmunorrespuesta adaptativa a componentes normales de tejido sano.

Enfermedad autoinmunitaria específica de órgano o tejido cualquiera de un grupo de enfermedades autoinmunitarias que atacan un órgano específico, como la tiroides en la enfermedad de Graves.

Enfermedad autoinmunitaria sistémica enfermedad autoinmunitaria que implica reacciones a componentes comunes del cuerpo y cuyos efectos no se limitan a un órgano en particular.

Enfermedad celiaca trastorno de hipersensibilidad inflamatoria de la mucosa del intestino, causada por una respuesta inmunitaria a las proteínas del gluten presentes en algunos cereales como el trigo y la cebada, aunque no en el arroz.

Enfermedad de Graves enfermedad autoinmunitaria en la cual

anticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante del tiroides causan la sobreproducción de hormona tiroidea y los síntomas de hipertiroidismo.

Enfermedad de Hashimoto enfermedad autoinmunitaria caracterizada por concentraciones altas persistentes de anticuerpos contra antígenos específicos de tiroides. Estos anticuerpos convocan células NK hacia la tiroides, lo cual causa daño e inflamación; en la tiroides se forma tejido linfático secundario, que sustituye tejido tiroideo funcional. También llamada **tiroiditis de Hashimoto**.

Enfermedad de Hodgkin enfermedad maligna causada por linfocitos B de centro germinativo transformados.

Enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) estado patológico causado por la **reacción de injerto contra huésped (GVHR)**, que es la respuesta de linfocitos T maduros derivados del donador en médula ósea trasplantada u otro tipo de trasplante de células hematopoyéticas contra los aloantígenos de los tejidos del receptor.

Enfermedad de inmunodeficiencia cualquiera de un grupo de trastornos hereditarios o adquiridos en los cuales una o más partes del sistema inmunitario faltan o están defectuosas, lo que causa incapacidad para establecer una inmunorrespuesta eficaz contra los patógenos.

Enfermedad de inmunodeficiencia primaria trastorno en el cual hay disfunción inmunitaria como resultado de defectos en genes que codifican componentes del sistema inmunitario.

Enfermedad de inmunodeficiencia secundaria enfermedad en la cual falla la inmunidad como resultado de infección o uso de fármacos inmunosupresores, más que debido a defectos en genes para componentes del sistema inmunitario.

Enfermedad granulomatosa crónica (CGD) enfermedad de inmunodeficiencia en la cual se forman múltiples granulomas como resultado de la eliminación defectuosa de bacterias por células fagocíticas. Es causada por un defecto en el sistema enzimático de NADPH oxidasa, el cual genera el radical superóxido implicado en la destrucción bacteriana.

Enfermedad hemolítica del recién nacido *Véase* **Anemia hemolítica del recién nacido.**

Enfermedad ligada al sexo cualquiera de un grupo de enfermedades hereditarias causadas por mutaciones recesivas en genes contenidos en el cromosoma X. Dado que los varones sólo tienen una copia del cromosoma

X, tales enfermedades se observan con mucho mayor frecuencia entre ellos, más que en mujeres.

Enfermedad poliglandular autoinmunitaria (APD) *véase* **poliendrocrinopatía, candidosis y distrofia ectodérmica autoinmunitarias**.

Enterotoxina B de *S. aureus* (SEB) toxina secretada por cepas de estafilococo que actúa sobre el intestino para causar los síntomas de intoxicación por alimentos. También es un superantígeno.

Eosinofilia cifra mayor a la normal de eosinófilos en la sangre. Se presenta en diversas enfermedades y, de activarse, los eosinófilos pueden causar daño tisular mediante la liberación de sus gránulos tóxicos.

Eosinófilo uno de los tres tipos de granulocitos. Contiene gránulos que se tiñen con eosina (de aquí su nombre) y cuyo contenido se secreta cuando la célula es estimulada. Los eosinófilos contribuyen principalmente a la defensa contra infestaciones parasitarias.

Eotaxina quimiocina que atrae eosinófilos. También llamada CXCL11.

Epidemia brote de enfermedad infecciosa que afecta muchos individuos en una población.

Epidemia de alergia aumento en la incidencia de alergia en los últimos 30 años en países desarrollados.

Epitelio nombre general para un tipo de estructura supracelular compuesta por una sola capa (por ejemplo el recubrimiento del intestino y las vías respiratorias) o múltiples capas (por ejemplo la epidermis) de células estrechamente unidas entre sí. Por lo general se encuentra como capas superficiales que se comunican entre el resto del tejido y su ambiente. El epitelio recubre las cavidades internas y externas del cuerpo y también es parte de muchos órganos internos.

Epitelio relacionado con el folículo epitelio que cubre un órgano o tejido linfoide mucoso, a través del cual se transportan microorganismos.

Epítopo parte de una molécula antigénica que se une a un anticuerpo o que da origen al péptido de unión a MHC que es reconocido por un receptor del linfocito T. También llamado determinante antigénico.

Epítopo conformacional estructura antigénica en una proteína formada por varias regiones separadas en la secuencia primaria de una proteína, las cuales se colocan en proximidad mutua al plegarse la proteína. Los anticuerpos que se unen a epítopos conformacionales sólo lo hacen a las

proteínas plegadas nativas. También llamado **epítopo discontinuo**.

Epítopo críptico determinante antigénico de una molécula que normalmente está oculto para el sistema inmunitario, pero que se revela en condiciones de infección o inflamación.

Epítopo discontinuo *Véase* **Epítopo conformacional.**

Epítopo lineal epítopo de una proteína que es reconocido por un anticuerpo; consta de una secuencia lineal de aminoácidos dentro de la estructura primaria de la proteína.

Eritrocito glóbulo rojo.

ERp57 proteína de reductasa tiol que es parte del complejo peptídico que carga péptidos sobre las moléculas MHC clase I en el retículo endoplásmico.

Escisión peptídica unión en la célula de los fragmentos peptídicos derivada de la degradación de proteína, de forma tal que se forma un antígeno nuevo que no está presente en la proteína nativa. Algunos antígenos tumorales parecen originarse de esta forma.

Esclerosis múltiple enfermedad neurológica progresiva crónica caracterizada por placas de desmielinización en el sistema nervioso central e infiltración de linfocitos hacia el encéfalo. Se piensa que es una enfermedad autoinmunitaria.

Esfingosina 1-fosfato (S1P) lípido quimiotáctico que se une a un receptor en los linfocitos T vírgenes. Los linfocitos T vírgenes en los tejidos linfoides secundarios que no han encontrado a un antígeno específico son llevados de vuelta a la circulación periférica por un gradiente de esfingosina 1-fosfato.

Especificidad de unión promiscua, especificidad promiscua capacidad de unirse a varios ligandos distintos; un ejemplo es el caso de las moléculas MHC: cada una de éstas puede unirse a numerosos péptidos con distinta secuencia de aminoácidos.

Específico término que describe la propiedad de los anticuerpos y otras moléculas de unión a antígeno y receptores del sistema inmunitario de interactuar de manera selectiva con un solo tipo o unos pocos tipos de moléculas o células.

Estallido respiratorio cambio metabólico acompañado de un incremento transitorio en el consumo de oxígeno, que ocurre en neutrófilos y macrófagos cuando han captado partículas opsonizadas. Induce la

generación de metabolitos tóxicos de oxígeno y otras sustancias antibacterianas que atacan al material fagocitado.

Estroma tímico células del epitelio reticular y tejido conjuntivo del timo, que constituye el microambiente esencial para el desarrollo de los linfocitos T.

Evolución convergente la evolución independiente de dos proteínas hacia la misma función.

Exclusión alélica en referencia al desarrollo de linfocitos B, el hecho que cada linfocito B maduro exprese sólo uno de los alelos de inmunoglobulina de cadena ligera o cadena pesada. Para cada locus, la mitad de las células en la población de linfocitos B expresa el alelo materno y las células restantes expresan el alelo paterno.

Expansión clonal multiplicación de linfocitos después de su activación por antígeno, por lo que se generan grandes clonas de linfocitos específicos de antígenos para combatir al patógeno infeccioso.

Expresión abigarrada proceso aleatorio que genera células NK que expresan diferentes números de genes KIR en diferentes combinaciones, además de producir una población de los linfocitos T que tienen diversos fenotipos KIR.

Extravasación movimiento de células o líquido desde el interior de los vasos sanguíneos hacia los tejidos circundantes.

Factor α de necrosis tumoral (TNF-α) citocina producida por macrófagos y linfocitos T que tiene varias funciones en la respuesta inmunitaria y es el prototipo de la familia de citocinas TNF. Estas citocinas actúan como proteínas secretoras o asociadas a células que interactúan con receptores de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR).

Factor acelerador de la degradación (DAF) proteína de superficie celular que impide la activación del complemento en células humanas. DAF se une a C3 convertasas tanto de la vía alterna como de la clásica de activación del complemento, y al desplazar Bb y C2a, respectivamente, impide su acción.

Factor B proteína plasmática de la vía alternativa del complemento. Se une a C3(H_2O) o C3b y se escinde para formar parte de las C3 convertasas (C3(H_2O)Bb y C3bBb).

Factor D proteasa plasmática que escinde el factor B en Bb y Ba en la vía

alterna de activación del complemento.

Factor de restricción homólogo (HRF) proteína de control del complemento de superficie celular que previene la convocatoria de C9 por el complejo de C5b, C6, C7 y C8 y la formación del **complejo de ataque de membrana** dañino.

Factor H proteína plasmática reguladora del complemento que desactiva la C3 convertasa de la vía alterna y las C5 convertasa al unirse a C3b y hacerlo susceptible a la escisión por el factor I para producir iC3b, inactivo.

Factor I proteasa que regula la acción del complemento al escindir C3b y C4b a formas inactivas.

Factor J proteína de control de complemento soluble que evita que el complejo de C5b y C6 y C7 se relacionen con las membranas de la célula hospedadora e inicien un ataque sobre éstas.

Factor nuclear κB (NFκB) factor de transcripción activado por una señal de los receptores tipo Toll y muchos otros receptores, y que ayuda a activar la expresión de muchos sistemas inmunitarios.

Factor P *Véase* **Properdina.**

Factor reumatoide anticuerpo antiIgM con especificidad para IgG humana que se produce en algunas personas con artritis reumatoide.

Fagocito célula especializada en la fagocitosis. Las principales células fagocíticas en los mamíferos son los neutrófilos y los macrófagos.

Fagolisosoma vesícula intracelular formada por la fusión de un fagosoma con un lisosoma, en la que el material fagocitado se desdobla mediante enzimas degradativas lisosómicas.

Fagosoma vesícula intracelular que contiene material captado por fagocitosis.

Familia génica conjunto de genes que codifican proteínas de estructura similar, y a menudo de función similar, como los genes de MHC clase I.

Fármaco citotóxico clase de medicamentos que destruyen de forma específica a las células en división y proliferación. Los fármacos citotóxicos se usan como inmunosupresores en el trasplante y en enfermedades autoinmunitarias, y como tratamiento anticanceroso.

Fármaco inmunosupresor cualquier fármaco que previene una respuesta inmunitaria, por lo general al interferir con la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos T.

FcRn receptor de Fc que transporta IgG a través de epitelios y tiene estructura parecida a la de una molécula MHC clase I.

FcγRI receptor presente en macrófagos, neutrófilos y eosinófilos que une a las regiones Fc de los anticuerpos IgG con alta afinidad, estimulando la internalización y destrucción de los complejos antígeno:anticuerpo. Se une con mayor fuerza a IgG3.

FcγRII clase de receptor presente en varias células mieloides que se une a regiones Fc de los anticuerpos IgG con una afinidad relativamente baja. La clase abarca un receptor de activación, FcγRIIA, que promueve la internalización de complejos antígeno:anticuerpos unidos, y dos receptores de inhibición (**FcγRIIBI** y **FcγRIIB2**), para los cuales la unión de IgG inhibe la activación de la célula portadora de receptor.

FcγRIIIA receptor de activación para IgG, con una afinidad relativamente baja. Es el único receptor Fc expresado por las células NK, en que es responsable de la **citotixicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC).** También se expresa en macrófagos, neutrófilos y eosinófilos. Se le denomina también CD16a.

FcεRI receptor presente en la superficie de los mastocitos, basófilos y eosinófilos activados, que se une a IgE libre con muy alta afinidad. Cuando el antígeno se une a IgE y forma enlaces cruzados con FcεRI, causa la activación celular y la degranulación.

FcεRII receptor de baja afinidad para IgE que está presente tanto en forma unida a membrana como soluble. Es expresado por los linfocitos **B**, los linfocitos **T** y las células dendríticas foliculares y participa en el mantenimiento de la producción de IgE por los linfocitos B.

FDC *Véase* **Células dendríticas foliculares**.

Fiebre aumento de la temperatura corporal por arriba de los valores normales. Es causada por citocinas producidas en respuesta a una infección.

Fiebre reumática enfermedad autoinmunitaria caracterizada por inflamación de corazón, articulaciones y riñones, que puede ocurrir dos o tres semanas después de una infección de garganta por ciertas cepas de *Streptococcus pyogenes*. Se debe a anticuerpos producidos contra antígenos bacterianos que experimentan reacción cruzada con componentes del tejido cardiaco. Los anticuerpos forman complejos inmunitarios que se depositan en los tejidos afectados.

Fijación del complemento unión covalente de C3b o C4b a las superficies

de un patógeno, lo que constituye la característica central de la acción del complemento porque facilita la fagocitosis del patógeno.

Foco primario agregado temporal de linfocitos B específicos de antígeno activados que se forma en un tejido linfoide secundario al inicio de una respuesta inmunitaria adaptativa.

Folículo *Véase* **Folículo linfoide primario; Folículo linfoide secundario.**

Folículo linfático aislado tejido linfático secundario en la pared intestinal que semeja un folículo linfático y está formado principalmente por linfocitos B.

Folículo linfoide agregado sobre todo de linfocitos B en tejidos linfoides secundarios. Los linfocitos B vírgenes deben pasar a través de los folículos para su supervivencia, y luego de que los linfocitos B son activados por antígeno ingresan en los folículos, donde proliferan y sufren hipermutación somática y cambio de isotipo.

Folículo linfoide primario zona de linfocitos B de tejidos linfáticos secundarios en ausencia de una respuesta inmunitaria. Contiene linfocitos B en reposo. *Véase también* **Folículo linfoide secundario.**

Folículo linfoide secundario zona de linfocitos B de tejidos linfáticos secundarios durante la reacción a antígeno. Contienen linfocitos B en proliferación y diferenciación y desarrollan un centro germinal en el que los linfocitos B sufren hipermutación somática y cambio de isotipo. *Véase también* **Folículo linfoide primario.**

Folículo secundario área de linfocito B de un tejido linfoide secundario que responde a un antígeno. Contiene linfocitos B proliferantes y diferenciantes y desarrolla un centro germinal en que los linfocitos B sufren hipermutación somática y cambio de isotipo. También se le conoce como **Folículo linfoide secundario.**

Forma de línea germinal *Véase* **Configuración de la línea germinal.**

Fosfoantígenos cualquiera de una variedad de moléculas pequeñas fosforiladas que se producen en la vía de biosíntesis de isoprenoides bacteriana; son reconocidas por los receptores del linfocito T γ:δ.

Fragmento Fab fragmento proteolítico de IgG que consta de la cadena ligera y la mitad amino terminal de la cadena pesada, mantenidas juntas por un enlace disulfuro intercatenario. Se denomina Fab porque es el **F**ragmento con especificidad de unión (**b***inding*) a **a**ntígeno. En la molécula de IgG intacta, las partes correspondientes al fragmento Fab a menudo se denominan Fab o brazos Fab.

Fragmento Fc fragmento de un anticuerpo que consta de las mitades carboxilo terminal de las dos cadenas pesadas, unidas entre sí mediante enlaces disulfuro por la región de bisagra residual. Se produce por rotura proteolítica del anticuerpo. Se denomina Fc por el "fragmento cristalizable". En un anticuerpo intacto la parte correspondiente al fragmento Fc se denomina **Fc**, **región Fc** o **pieza Fc**.

F_V (fragmento variable) un solo polipéptido modificado para contener un dominio V de cadena pesada y un dominio V de cadena ligera que se combinan para formar un sitio de unión a antígeno de especificidad predefinida. Tiene aplicaciones terapéuticas como una alternativa a los anticuerpos monoclonales.

Fragmento variable *Véase* **F_V.**

GALT siglas en inglés de **tejidos linfáticos asociados a intestino**, que son los tejidos linfáticos secundarios más extensos en el cuerpo humano.

Ganglio linfático tipo de tejido linfoide secundario presente en muchos sitios del cuerpo en que los vasos linfáticos convergen. Los antígenos son llevados por la linfa y presentados a linfocitos dentro del ganglio linfático, donde se inician respuestas inmunitarias adaptativas.

Ganglio linfático mesentérico uno de una cadena de ganglios linfáticos en el mesenterio, la membrana que mantiene al intestino en su lugar. Estos ganglios linfáticos se conectan por los vasos linfáticos a los tejidos linfáticos del intestino y las células dendríticas portadoras de patógeno se transportan ahí para iniciar respuestas adaptativas adicionales contra patógenos intestinales.

Ganglio linfático receptor ganglio linfático más cercano al sitio de infección, al cual se transporta el líquido extracelular que contiene antígeno y células del sitio del que se le está transportando.

Genes activadores de la recombinación (*RAG-1*, *RAG-2*) dos genes cuya expresión es necesaria para el reordenamiento de los genes de inmunoglobulina y de receptor del linfocito T en linfocitos B y T, respectivamente. Codifican las proteínas RAG-1 y RAG-2, que forman un complejo proteínico que cataliza el proceso de recombinación.

Genes supresores tumorales genes que codifican proteínas celulares cuya función normalmente es evitar que las células se hagan cancerosas.

Globulina antitimocito de conejo (rATG) preparación de anticuerpo purificada a partir del suero de conejos inmunizados con timocitos

humanos, que se usa para inducir inmunosupresión previa al trasplante en pacientes trasplantados. Los anticuerpos se unen a los linfocitos T, linfocitos B, células NK y células dendríticas y fijan complemento, opsonizando los leucocitos que van a ser destruidos por los fagocitos.

Globulina gamma preparado de anticuerpos del plasma de donadores sanos. Tales preparados contienen anticuerpos contra diversos patógenos comunes. *Véase también* **Inmunoglobulina intravenosa.**

Glucoproteína de superficie variable (VSG) cualquiera de una familia de glucoproteínas que forman la capa superficial de los tripanosomas africanos. El tripanosoma puede cambiar repetidamente su cubierta proteínica expresando diferentes genes de glucoproteína por medio de un proceso similar a la conversión génica.

Glucoproteína MIC MIC-A y MIC-B son glucoproteínas inducidas por estrés que aparecen en la superficie de las células epiteliales en respuesta a la infección, daño u otros estímulos, y que son reconocidas por el receptor NKG2D en las células NK.

GlyCAM-1 adresina vascular presente en las vénulas de endotelio alto de tejidos linfáticos secundarios. Es un ligando importante para la molécula de adhesión selectina L en linfocitos vírgenes, y dirige estas células para salir de la sangre hacia el interior de los tejidos linfáticos.

Granulisina proteína que daña a la membrana; presente en gránulos de linfocitos T citotóxicos y células NK. Con perforina y serglicina, se piensa que produce poros en la membrana de las células blanco.

Gránulo específico *Véase* **Gránulo secundario.**

Gránulo lítico gránulo de almacenamiento intracelular de los linfocitos T citotóxicos y las células NK; contiene las citotoxinas perforina, granulisina y granzimas. Estas proteínas se liberan cuando los linfocitos interactúan con sus células blanco y las destruyen.

Gránulo secundario tipo de gránulo secretor en los neutrófilos; estos gránulos se distinguen de otros tipos porque contienen lactoferrina. También se conocen como gránulos específicos.

Gránulo terciario un tipo de gránulo secretor en los neutrófilos; estos gránulos se distinguen de otros tipos al contener gelatinasa. También se conocen como gránulos de gelatinasa.

Granulocitos leucocitos con forma irregular, núcleo multilobulado y gránulos citoplásmicos. Existen tres tipos de granulocitos: neutrófilos, eosinófilos y basófilos. También se conocen como **leucocitos**

polimorfonucleares.

Granuloma sitio de inflamación crónica usualmente inducida por agentes infecciosos persistentes como micobacterias, o por un cuerpo extraño no degradable. Los granulomas tienen una zona central de macrófagos, a menudo fusionada dentro de células gigantes multinucleadas, rodeadas por linfocitos T.

Gránulos azurófilos *Véase* **gránulo primario**.

Gránulos primarios otro nombre que reciben los **gránulos azurófilos** de los neutrófilos. Guardan semejanzas con los lisosomas en cuanto a los tipos de enzimas hidrolíticas y destructoras que almacenan. Son distintos a los **gránulos específicos** del neutrófilo.

Granzimas cualquiera de un grupo de serinesterasas presentes en los gránulos de linfocitos T citotóxicos y células NK. Al ingresar en el citosol de una célula blanco, las granzimas inducen la apoptosis de ésta. También llamadas fragmentinas.

HAART siglas en inglés de **Terapia antirretroviral altamente activa**.

HAE siglas en inglés para **Angiedema hereditario.**

Haplotipo en relación con un grupo ligado de genes polimórficos, el grupo de alelos contenidos en un mismo cromosoma se denomina haplotipo. Cada persona hereda dos (por lo general diferentes) haplotipos, uno de cada progenitor. El término se utilizó por primera vez en relación con los genes del **complejo principal de histocompatibilidad**.

Hemaglutinina del virus de la gripe glucoproteína de la cubierta del virus de la gripe que se une a determinados carbohidratos de la superficie de las células humanas, lo cual constituye el primer paso de la infección celular por el virus. Cambios que ocurren en la hemaglutinina son la principal fuente de variación antigénica que anuncia una nueva pandemia mayor. La proteína se denomina hemaglutinina porque es capaz de aglutinar eritrocitos.

Hematopoyesis generación de los elementos celulares de la sangre, incluidos eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Todas estas células se originan de **células troncales hematopoyéticas**, cuya progenie diferenciada se divide bajo la influencia de diversos **factores de crecimiento hematopoyéticos**.

Hemoglobinuria paroxística nocturna enfermedad en la cual las proteínas reguladoras del complemento CD59 y DAF son defectuosas, de modo que la activación del complemento causa episodios de hemólisis

espontánea. El defecto se localiza en la unión de CD59 y DAF a las membranas celulares por medio de un glucolípido ancla.

Heterocigoto término que describe a un individuo que heredó de cada progenitor una forma (alelo) diferente de un gen dado.

Hibridoma líneas celulares híbridas que producen anticuerpos monoclonales de especificidad definida. Se forman fusionando un linfocito B productor de anticuerpo específico con una célula de mieloma que se multiplica en un cultivo de tejido y no produce cadenas de inmunoglobulina por sí misma.

Hipermutación somática mutación que ocurre a alta frecuencia en el DNA de la región variable reordenada de los genes de inmunoglobulina en linfocitos B activados, de lo que resulta la producción de anticuerpos variantes, algunos de los cuales tienen mayor afinidad por el antígeno.

Hipersensibilidad inmediata término alternativo para designar una **reacción de hipersensibilidad** tipo 1 o mediada por IgE dado que la reacción en una persona sensibilizada ocurre en el lapso de minutos de exposición al antígeno, como resultado de la activación de mastocitos por enlace cruzado de antígenos de IgE unida preexistente. También se conoce como **Reacción inmediata.**

Hipertiroideo término que describe la producción anormalmente elevada de hormonas tiroideas por la glándula tiroides.

Hipótesis de la higiene hipótesis propuesta para explicar la incidencia creciente en los últimos 50 años de enfermedades de hipersensibilidad y autoinmunidad en países desarrollados. Se ha propuesto que el aumento ha ocurrido debido a las medidas de higiene, vacunación y antibioticoterapia generalizadas, las cuales impiden que el sistema inmunitario de los niños se utilice para enfrentar correctamente infecciones naturales y antígenos ambientales innocuos.

Hipotiroideo término que describe la producción anormalmente baja de hormonas tiroideas por la glándula tiroides.

Histamina amina vasoactiva almacenada en los gránulos de los mastocitos. Se libera cuando un antígeno se une a moléculas IgE en los mastocitos. Provoca dilatación de vasos sanguíneos locales y contracción del músculo liso, lo cual produce algunos de los síntomas de reacciones de hipersensibilidad inmediata. Los antihistamínicos son fármacos que contrarrestan la acción de la histamina.

Histocompatible describe a dos individuos con tipos HLA iguales o casi

idénticos y que por tanto no mostrarán una reacción de rechazo inmunitario fuerte contra los tejidos del otro.

HLA-A, **HLA-B** y **HLA-C** genes MHC clase II humanos, altamente polimórficos.

HLA-DM molécula MHC clase II humana invariante, que participa en la carga intracelular de moléculas MHC clase II con péptidos.

HLA-DO molécula MHC clase II humana relativamente invariante. La función de HLA-DO es modificar la actividad de HLA-DM.

HLA-DP, **HLA-DQ** y **HLA-DR** moléculas MHC clase II humanas, altamente polimórficas. Cada molécula MHC clase II está formada por cadenas α y β codificadas por genes A y B, respectivamente. Por ejemplo, las cadenas HLA-DPα y HLA-DPβ están codificadas por los genes HLA-DPA y HLA-DPB, respectivamente.

HLA-E y **HLA-G** moléculas MHC clase I humanas relativamente invariantes que forman ligandos para receptores de la célula NK.

HLA-F molécula MHC clase I humana monomórfica que es chaperón para las moléculas HLA clase I que pierden su péptido unido en la superficie celular.

Homocigoto término que describe a un individuo que heredó de cada progenitor la misma forma (alelo) de un gen dado.

Hongos organismos eucariotas unicelulares y multicelulares, incluidos levaduras y mohos, que pueden causar diversas enfermedades. La inmunidad a los hongos implica tanto respuestas humorales como celulares.

Humanizar se refiere al proceso mediante el cual una IgG monoclonal de ratón que tiene gran afinidad y especificidad para un antígeno de interés clínico se convierte en un anticuerpo que se parece a IgG humana pero retiene la especificidad y afinidad del anticuerpo de ratón. Por medio de ingeniería genética, las asas CDR de cadena ligera y pesada de la IgG humana se remplazan con las asas CDR correspondientes del anticuerpo monoclonal murino. Esto resulta en un anticuerpo monoclonal murino humanizado. Cuando se administra a un paciente, el anticuerpo humanizado no provoca una fuerte respuesta anti-IgG, como es el caso del anticuerpo de ratón. Así, a los pacientes pueden administrárseles múltiples dosis de un anticuerpo humanizado a lo largo de periodos extensos, con mucho menor riesgo de efectos adversos como la enfermedad del suero.

Humores término antiguo que designaba a los líquidos corporales.

iC3 o C3(H_2O) el producto que se forma cuando el enlace tioéster del componente del complemento C3 se hidroliza. También se llama C3(H_2O).

ICAM ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3 moléculas de adhesión que participan en el direccionamiento de los leucocitos a los tejidos infectados, el direccionamiento de los linfocitos a los órganos linfoides secundarios y las interacciones entre los leucocitos.

ICOS siglas en inglés para **Coestimulador inducible de linfocitos T.**

IgA *Véase* **Inmunoglobulina A.**

Igα, Igβ cadenas de polipéptido relacionada con el receptor del linfocito B que transducen señales al interior de la célula cuando dicho receptor se une a antígeno.

IgA secretoria (SIgA) moléculas de IgA dimérica producidas por células plasmáticas en tejidos plasmáticos y secretadas a través de la superficie mucosa.

IgD *Véase* **Inmunoglobulina D.**

IgE *Véase* **Inmunoglobulina E.**

IgG *Véase* **Inmunoglobulina G**

IgM *Véase* **Inmunoglobulina M.**

IL abreviatura general para **interleucina.**

IL-2 abreviatura para **Interleucina 2.**

Infección extracelular invasión del cuerpo por patógenos que viven fuera de las células en los espacios extracelulares, en las superficies del epitelio o en la sangre.

Infección intracelular invasión del cuerpo por un patógeno que puede replicarse en el interior de las células humanas.

Infección oportunista infección que puede deberse a microorganismos normalmente comensales en personas cuyos sistemas inmunitarios están inmunosuprimidos.

Inflamación término general para designar la acumulación local de líquido, proteínas plasmáticas y leucocitos que es iniciada por una lesión física, infección o una inmunorrespuesta local. También se conoce como **respuesta inflamatoria**. Las células que invaden tejidos que experimentan respuestas inflamatorias a menudo se denominan **células inflamatorias**. Las citocinas que promueven la inflamación se conocen como **citocinas**

inflamatorias.

Inflamosoma complejo proteínico formado por el receptor tipo NOD NLRP3 y caspasa en respuesta a los patógenos. La caspasa escinde pro-IL-1β para obtener la citocina inflamatoria activa IL-1β.

Inhibidor C1 (C1INH) proteína **r**egulatoria que inhibe la actividad enzimática del componente C1 del sistema de complemento activado. La deficiencia de C1INH causa la alteración llamada **angioedema hereditario,** en que la activación del complemento espontánea causa episodios de tumefacción epiglótica y otros síntomas.

Inhibidor de la proteasa proteínas como la macroglobulina α_2 que pueden unirse a proteasas e inhibir su actividad enzimática.

Injerto momento en el cual un trasplante de médula ósea comienza a producir nuevas células.

Inmune resistente a la infección.

Inmunidad capacidad de resistir la infección.

Inmunidad adaptativa el estado de resistencia a la infección que se produce como resultado de la respuesta inmunitaria adaptativa.

Inmunidad adquirida otro término para la **inmunidad adaptativa**, la inmunidad específica de patógeno que se adquiere como consecuencia de infección o vacunación.

Inmunidad de grupo fenómeno por el cual aquellas personas de una población que no tienen inmunidad protectora contra un patógeno son protegidas en gran medida contra la infección cuando la mayoría de la población tiene inmunidad protectora y es resistente al patógeno.

Inmunidad humoral inmunidad mediada por anticuerpos y que por tanto puede transferirse a un receptor no inmune por medio de suero.

Inmunidad innata mecanismos de defensa del hospedador que actúan desde el inicio de la infección y no se adaptan a un patógeno específico o generan memoria inmunológica.

Inmunidad mediada por células cualquier respuesta inmunitaria adaptativa en la cual dominan linfocitos T efectores específicos de antígeno. Se define operacionalmente como toda la inmunidad adaptativa que no puede transferirse a un receptor virgen con anticuerpo sérico.

Inmunidad pasiva inmunidad a un patógeno dado que se ha adquirido por inyección de anticuerpos preformados, antisuero o linfocitos T.

Inmunidad protectora inmunorresistencia específica a un patógeno que

persiste en el ambiente meses después de que la persona se vacunó o se recuperó de una infección por el patógeno, y que se debe a anticuerpos y linfocitos T efectores específicos para el patógeno producidos durante la respuesta primaria.

Inmunización inducción deliberada de una inmunorrespuesta adaptativa mediante la introducción de antígenos en el cuerpo.

Inmunización pasiva inyección de anticuerpos específicos para dar protección contra un patógeno o una toxina. Los anticuerpos administrados pueden provenir de donadores de sangre humanos, animales inmunizados, o líneas celulares de hibridoma.

Inmunocomplejo complejo proteínico formado por la unión de anticuerpos a antígenos solubles. El tamaño de los inmunocomplejos depende de las concentraciones relativas de antígeno y anticuerpo. Los inmunocomplejos grandes son eliminados por fagocitos que portan receptores de Fc y de complemento. Los inmunocomplejos solubles pequeños tienden a depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos de diámetro reducido, donde pueden activar complemento y causar daño.

Inmunodeficiencia por hiperIgM enfermedad de inmunodeficiencia genética en la cual los linfocitos B no pueden cambiar su isotipo de cadena pesada de inmunoglobulina y por tanto producen cantidades inusualmente elevadas de IgM y ningún otro isotipo. Causa susceptibilidad anormal a las infecciones con bacterias piógenas, en especial en los senos paranasales, oídos y pulmones. Puede deberse a diferentes mutaciones subyacentes. También se conoce como síndrome de IgM.

Inmunofilinas proteínas intracelulares con actividad de peptidilprolil-cis-trans isomerasa que se unen a los fármacos inmunosupresores ciclosporina A, tacrolimús y sirolimús (rapamicina).

Inmunogenética rama de la inmunología que trata con el polimorfismo y la genética poblacional de los genes y proteínas que son importantes para la función del sistema inmunitario.

Inmunoglobulina nombre general para los anticuerpos y receptores de antígeno de linfocitos B.

Inmunoglobulina A (IgA) clase de inmunoglobulina que tiene cadenas pesadas α. Los anticuerpos IgA diméricos son los principales anticuerpos presentes en las secreciones mucosas. La IgA monomérica se encuentra en la sangre.

Inmunoglobulina D (IgD) clase de inmunoglobulina que tiene cadenas

pesadas δ. Existe como inmunoglobulina de superficie en linfocitos B vírgenes maduros pero se desconoce su función. Su transcripción está coordinada con la de IgM.

Inmunoglobulina E (IgE) clase de inmunoglobulina que tiene cadenas pesadas ε. Participa en reacciones contra parásitos internos, en especial helmintos, y en reacciones alérgicas.

Inmunoglobulina G (IgG) clase de inmunoglobulina que tiene cadenas pesadas γ. Es la clase de inmunoglobulina más abundante en el plasma.

Inmunoglobulina intravenosa (IVIG) preparación de globulina gamma sérica que contiene muchos anticuerpos diferentes que se usan como tratamiento para sustituir los anticuerpos y aumentar las plaquetas en las enfermedades autoinmunitarias y en la inmunodeficiencia.

Inmunoglobulina M (IgM) clase de inmunoglobulina que tiene cadenas pesadas μ. Es la primera inmunoglobulina que aparece en la superficie de los linfocitos B y el primer anticuerpo que se secreta durante una inmunorrespuesta. Se secreta en forma pentamérica.

Inmunotoxina conjugado de un anticuerpo específico acoplado químicamente a una proteína tóxica, por lo común derivada de una planta o de un microorganismo. El anticuerpo se elige para unirse específicamente a las células blanco, por ejemplo células cancerosas, y suministrar la toxina para destruirlas.

Inmunovigilancia supuesta capacidad del sistema inmunitario de reconocer células cancerosas en una fase temprana y eliminarlas antes de que causen enfermedad.

Inmunovigilancia contra cáncer *Véase* **Inmunovigilancia.**

iNOS sintasa inducible de óxido nítrico producida por células dendríticas; induce una mayor expresión del receptor de TGF-β de linfocitos B, ayudando a su cambio al isotipo IgA.

Insulitis infiltración en los islotes pancreáticos de Langerhans por linfocitos u otros leucocitos. Es un síntoma de diabetes tipo 1 incipiente, aunque también se encuentra en la diabetes tipo 2 no autoinmunitaria.

Integrina cualquier miembro de la clase de glucoproteínas de la superficie celular que median interacciones de adhesión entre las células y la matriz extracelular. Incluye dos subunidades, α y β.

Integrina VLA-4 integrina presente en la superficie de los linfocitos T, que se une a moléculas de adhesión de células de mucosas.

Intercambio de segmentos *Véase* **Conversión interalélica.**

Interferón nombre general para una familia de citocinas que actúan específicamente para ayudar a las células a resistir la infección viral. Los principales interferones son el **interferón α (IFN-α)** y el **interferón β (IFN-β)**, que se denominan interferones tipo I y son producidos por leucocitos y fibroblastos, respectivamente, así como por otras células. *Véase también* **Interferón γ**.

Interferón γ (IFN-γ) citocina estructural y funcionalmente no relacionada con los interferones de tipo I. Es un producto de linfocitos T_{H1} CD4, linfocitos T CD8 y células NK, y actúa principalmente activando macrófagos.

Interferón tipo I interferones α y β, que son citocinas producidas por células infectadas por virus que interfieren en la multiplicación viral por la célula infectada, y señalizan a células no infectadas vecinas a fin de que se preparen para resistir la infección.

Interferón tipo II interferón γ, una citocina con múltiples funciones proinflamatorias en la inmunorrespuesta.

Interleucina (IL) término genérico empleado para muchas de las citocinas producidas por leucocitos. *Véase también* **IL-1**, **IL-2**, **IL-4**, etc.

Interleucina-1β (IL-1β) *Véase* **Interleucina.**

Interleucina 2 (IL-2) citocina producida por linfocitos T activados esencial para la proliferación de estos mismos y para el desarrollo de una inmunorrespuesta adaptativa.

Interleucina 6 (IL-6) citocina liberada por los macrófagos, que junto con IL-1 y TNF-α induce una amplia gama de respuestas inflamatorias en fases tempranas de la infección.

Interleucina 12 (IL-12) citocina liberada por los macrófagos que activa células NK.

IPEX (síndrome de desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas al sexo) enfermedad por inmunodeficiencia causada por la falta de FoxP3, un factor de transcripción necesario para el desarrollo de los linfocitos T reguladores.

Islotes de Langerhans tejido endocrino pancreático productor de hormonas; contienen las células β, que generan insulina.

Isoforma término general para una proteína MHC particular.

Isoinjerto injerto de tejido u órgano entre individuos genéticamente

idénticos.

Isotipo clase de inmunoglobulina –esto es, IgM, IgG, IgD, IgA e IgE–, cada una con una región constante de cadena pesada distintiva que es codificada por un gen de región constante distinto. La región constante de la cadena pesada determina las propiedades efectoras de cada clase de anticuerpo.

Isquemia riego sanguíneo deficiente por obstrucción de vasos sanguíneos.

ITAM *Véase* **Motivos de activación basados en tirosina de inmunorreceptor**.

ITIM *Véase* **Motivos inhibidores basados en tirosina de inmunorreceptor**.

IVIG *Véase* **Inmunoglobulina intravenosa.**

JAK (cinasa Janus) familia de tirosincinasas que transducen señales activadoras a partir de receptores de citocina.

Kappa (κ) uno de los dos tipos de cadena ligera de inmunoglobulina; el otro es λ.

Lambda (λ) uno de los dos tipos de cadena ligera de inmunoglobulina; el otro es κ.

λ5 la cadena ligera sustituta del receptor del pre-B.

Lámina propria tejido conjuntivo subyacente al epitelio y los tejidos linfoides en el intestino.

Latencia estado que adoptan algunos virus después de ingresar a las células, pero en el cual no se multiplican.

Lck proteintirosincinasa intracelular asociada a los receptores CD4 y CD8 de los linfocitos T.

Lectina nombre general para las proteínas que reconocen carbohidratos.

Lectina de unión a manosa (MBL) proteína de fase aguda soluble en la sangre que se une a residuos manosa en las superficies de los patógenos y, cuando lo hace, activa el sistema del complemento por la vía de la lectina.

Lectina tipo C proteína de unión a carbohidratos en que la unión depende de la presencia de calcio. El dominio de unión se denomina **dominio de lectina tipo C.**

Lentivirus grupo de retrovirus lentos que incluye al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Tienen periodo de incubación largo, y la enfermedad puede tardar años en manifestarse.

Leucemia enfermedad que resulta de la proliferación descontrolada de un leucocito maligno y se caracteriza por una concentración anormalmente elevada de leucocitos en la sangre. Una leucemia puede ser linfocítica, mielocítica o monocítica, dependiendo del tipo de leucocito que se torna maligno.

Leucocito término general para los glóbulos blancos. Son leucocitos los linfocitos, granulocitos y monocitos.

Leucocito polimorfonuclear otro nombre dado a los **granulocitos** –neutrófilos, eosinófilos y basófilos– debido a la morfología diversa de su núcleo.

Leucocitosis trastorno en que hay una concentración anormalmente alta de leucocitos en la sangre. Es común observarla en casos de infección aguda.

LFA-3 antígeno asociado al funcionamiento leucocítico, una molécula de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas que se expresa en células presentadoras de antígeno (y otros tipos celulares) y media su adhesión a linfocitos T.

Ligando CD40 proteína de transmembrana en los linfocitos T que es el ligando para CD40 en los linfocitos B y desencadena su proliferación y diferenciación, así como su capacidad para cambiar de isotipo. Un gen defectuoso del ligando CD40 es causal del síndrome de hiper-Ig, en que sólo se elaboran anticuerpos IgM.

Ligando KIR epítopo de una molécula HLA clase I que se une a un receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas (KIR) en las NK.

Linaje linfocítico todos los tipos de linfocitos, y las células de la médula ósea que les dan origen.

Linaje mieloide los granulocitos, monocitos, macrófagos, mastocitos y células dendríticas, así como las células de la médula ósea que les da origen.

Linfa mezcla de líquido extracelular y células que es llevada por el sistema linfático.

Linfocina citocina producida por los linfocitos.

Linfocito nombre general para una clase de leucocitos, que consisten de tres tipos celulares principales. Los linfocitos B (células B) y los linfocitos T (células T) son pequeñas células que portan receptores de la superficie celular variables para antígeno y son responsables de respuestas inmunitarias adaptativas. Los linfocitos citolíticos naturales o células

asesinas naturales (NK) son grandes células granulares y son los linfocitos de la inmunidad innata.

Linfocito B uno de los dos tipos principales de linfocitos responsables de la inmunidad adaptativa (la otra es la de los linfocitos T). El grupo de linfocitos B del sistema inmunitario se dedica a producir inmunoglobulinas en la forma de receptores de antígenos de superficie celular (los receptores de linfocitos B) y anticuerpos secretados. También conocidos como **células B.**

Linfocito B-1 población minoritaria de linfocitos B, que no requieren ayuda de los linfocitos T, no pasan por maduración de afinidad y participan en la defensa temprana, produciendo anticuerpos de amplia especificidad y relativamente baja afinidad. Expresan la glucoproteína CD5 y también se conocen como linfocitos B CD5.

Linfocito B-2 población mayoritaria de linfocitos B. Pasa por hipermutación somática y maduración de afinidad. No expresan la glucoproteína CD5 y producen anticuerpos de especificidades restringidas.

Linfocito B CD5 otro nombre para los **linfocitos B-1** humanos.

Linfocito B de memoria linfocito B específico de antígeno longevo que se produce a partir de linfocitos B activados durante la inmunorrespuesta primaria a un antígeno. En una exposición ulterior a su antígeno específico, estos linfocitos son reactivados para diferenciarse en plasmocitos como parte de la respuesta inmunitaria secundaria, y subsecuentes a ese antígeno.

Linfocito B maduro en referencia con el desarrollo de linfocitos B, un linfocito B que tiene IgM e IgD en su superficie y es capaz de reaccionar a un antígeno.

Linfocito B virgen linfocito B maduro que ha salido de la médula ósea pero aún no encuentra su antígeno específico.

Linfocito dependiente del timo *Véase* **Linfocito T.**

Linfocito granular grande nombre alternativo y previo para designar a la célula asesina natural (célula NK). El examen al microscopio revela dos tipos de linfocito sanguíneo: los linfocitos pequeños (linfocitos B y T vírgenes) y los linfocitos granulares grandes (células NK).

Linfocito intraepitelial tipos distintivos de linfocitos T CD8 y linfocitos T γ:δ que están integrados en la capa epitelial del intestino delgado.

Linfocito pequeño nombre general para los linfocitos T y B en reposo

recirculantes.

Linfocito pre-B linfocito B en desarrollo que ha reordenado sus genes de cadena pesada pero no sus genes de cadena ligera. Expresa un receptor tipo inmunoglobulina llamado **receptor de linfocito pre-B.** Los linfocitos pre-B se desarrollan a partir de linfocitos pro-B; si sobreviven, se desarrollan hasta linfocitos B inmaduros. *Véase también* **Pre-B grande; pre-B pequeño.**

Linfocito pro-B fase temprana del desarrollo del linfocito B, cuando empieza a expresar proteínas marcadoras de linfocitos B y reordena sus genes de cadena pesada. Va seguido por la etapa pre-B. *Véase también* **pro-B tardío; pro-B temprano**.

Linfocito regulador inducido linfocito T regulador que surge durante el curso de una respuesta inmunitaria mediante la diferenciación de los linfocitos T CD4 vírgenes. *Véase también* **Linfocito T regulador natural.**

Linfocito T una de las dos clases de linfocitos responsables de la inmunidad adaptativa (la otra son los linfocitos B). Los linfocitos T se originan en la médula ósea, se desarrollan en el timo y son responsables de la inmunidad de mediación celular. Su receptor de antígeno de superficie celular se conoce como receptor de linfocitos T. Los linfocitos T efectores comprenden varios subtipos que incluyen los **linfocitos T citotóxicos** (que son responsables de eliminar células infectadas con virus), los **linfocitos T reguladores** u una variedad de subgrupos de linfocitos T cooperadores que participan con otras células del sistema inmunitario para ayudar a la activación de macrófagos y la producción de anticuerpos. También se les conoce como **Células T.**

Linfocito T α:β célula T que expresa un receptor antigénico constituido por cadenas α y β. Esta población mayoritaria de linfocitos T comprende todas las células T que reconocen antígeno peptídico presentado por moléculas MHC clases I y II.

Linfocito T γ:δ un tipo minoritario de linfocito T circulante que expresa un receptor de antígeno compuesto de una cadena γ y una cadena δ. Estas células reconocen diferentes tipos de antígeno de aquellos reconocidos por los linfocitos α:β, lo que incluye fosfoantígenos y proteínas que no son dependientes de la presentación de antígeno por las moléculas MHC. Los linfocitos T γ:δ son más abundante en el intestino y otros tejidos.

Linfocito T alorreactivo linfocito T de un miembro de una especie que reacciona a un antígeno alogénico de otro miembro de la misma especie.

Linfocito T CD4 célula que expresa el correceptor CD4 y reconoce antígenos peptídicos presentados por moléculas MHC clase II. Una de las dos subclases principales de linfocitos T α:β, siendo la otra los linfocitos T CD8.

Linfocito T CD4 regulador *Véase* **Linfocito T regulador**

Linfocito T CD8 linfocito T que expresa el correceptor CD8 y reconoce antígenos peptídicos presentados por moléculas MHC clase I. Una de las dos subclases principales de linfocitos T α:β, siendo la otra los linfocitos T CD4.

Linfocito T citotóxico subgrupo de linfocitos T efectores que destruyen sus células blanco. Expresan el correceptor CD8 y reconocen antígeno peptídico presentado por moléculas MHC clase I. Son importantes en la defensa del hospedador contra virus y otros patógenos citosólicos porque pueden reconocer y destruir las células infectadas.

Linfocito T cooperador nombre general para los linfocitos T CD4 efectores que funcionan para auxiliar a otros tipos celulares inmunitarios a realizar sus funciones, como ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos.

Linfocito T de memoria linfocito T específico de antígeno longevo que se produce a partir de linfocitos T activados durante la respuesta inmunitaria primaria a un antígeno. En una exposición ulterior a su antígeno específico, estos linfocitos son reactivados para diferenciarse en linfocitos T efectores como parte de la respuesta inmunitaria secundaria, y subsecuentes a ese antígeno.

Linfocito T de memoria central (T_{CM}) uno de dos subgrupos de linfocitos T de memoria (el otro es el de los linfocitos T de memoria efectores), que se distinguen por sus requisitos de activación diferentes. Los linfocitos T de memoria centrales tienen preferencia por las zonas de linfocitos T de tejidos linfoides secundarios y tardan más tiempo que los linfocitos T de memoria efectores en madurar hasta linfocitos T de memoria efectores funcionales tras el encuentro con su antígeno específico.

Linfocito T de memoria efector (T_{EM}) uno de dos subgrupos de linfocitos T de memoria (el otro es el de los linfocitos T de memoria centrales), que se distinguen por sus requisitos de activación diferentes. Los linfocitos T de memoria efectores tienen preferencia por tejidos inflamados y se activan con mayor rapidez que las células de memoria

centrales para madurar a linfocitos T efectores funcionales después del encuentro con su antígeno específico.

Linfocito T folicular cooperador (T_{FH}) linfocito T CD4 efector presente en los folículos linfoides que cooperan con los linfocitos B para ayudar en la producción de anticuerpos.

Linfocito T_H1 tipo de linfocito T CD4 efector que se caracteriza por las citocinas inflamatorias que produce. Participa principalmente en la activación de macrófagos. También llamado **linfocito T inflamatorio**.

Linfocito T_H2 tipo de linfocitos T CD4 efector que se caracteriza por las citocinas no inflamatorias que produce. Participa principalmente en la estimulación de linfocitos B para que produzcan anticuerpo. También llamado **linfocito T anti-inflamatorio**.

Linfocito T_H17 tipo recientemente definido de linfocito T CD4 efector que se caracteriza por la producción de IL-17 y se considera que participa en la promoción de respuestas inflamatorias. Se relaciona con trastornos de autoinmunidad.

Linfocito T invariante asociado a la mucosa (célula MAIT) población de linfocitos T CD8 α:β que pueblan los tejidos mucosos, en especial los pulmones, y también se encuentran en el hígado y en menor grado en la sangre. Sus receptores de linfocitos T reconocen metabolitos de riboflavina unidos a la proteína MR1.

Linfocito T regulador (Treg) linfocito T CD4 específico de antígeno cuyas acciones pueden suprimir respuestas inmunitarias. También llamados linfocitos T supresores.

Linfocito T regulador natural linfocito T CD4 regulador que se especifica como tal durante su desarrollo en el timo.

Linfoma tumor de linfocitos que crece en tejidos linfoides y de otros tipos pero en el cual los linfocitos malignos no pasan a la sangre en grandes cantidades.

Linfoma de células del centro folicular cáncer de linfocitos B maduros.

Lisosoma organelo intracelular digestivo que contiene enzimas degradativas y desdobla macromoléculas.

Locus de histocompatibilidad menor gen que codifica proteínas capaces de actuar como antígenos de histocompatibilidad menor.

Lupus eritematoso sistémico (SLE) enfermedad autoinmunitaria generalizada en la cual anticuerpos producidos contra DNA, RNA y

partículas de nucleoproteínas forman inmunocomplejos que dañan los vasos sanguíneos de pequeño calibre.

Macrófago célula fagocítica mononuclear grande que reside en la mayoría de los tejidos, que porta receptores para muchos componentes de los patógenos. Los macrófagos provienen de monocitos sanguíneos y contribuyen a la inmunidad innata y a las primeras fases no adaptativas de la defensa del hospedador, además de ser células efectoras en las respuestas inmunitarias adaptativas. Funcionan como células presentadoras de antígeno profesionales y como células depuradoras fagocíticas y producen citocinas que convocan a diversas células del sistema inmunitario para una respuesta inmunitaria en curso.

Macrófago de cuerpo teñible célula fagocítica que en los cortes histológicos se observa engullir linfocitos B apoptósicos en los centros germinativos.

Macrófago del seno medular macrófago altamente fagocítico que reside en los senos de la médula de los ganglios linfáticos. Estos macrófagos filtran la linfa antes de que deje el ganglio, retirando cualquier patógeno y sus antígenos.

Macrófago sinusal subcapsular macrófago especializado que se ubica en el seno subcapsular del ganglio linfático. Captura los antígenos marcados con complemento de la linfa aferente y los mantiene en la superficie celular.

Macroglobulina α_2 un inhibidor de la proteasa en el plasma que es un componente de la inmunidad innata. Inhibe a las proteasas que se producen o adquieren por las bacterias para ayudar en su invasión.

Macropinocitosis captación inespecífica de grandes cantidades de líquido extracelular por endocitosis, una característica de las células dendríticas.

MAdCAM-1 molécula 1 de adhesión a células mucosas, una adresina mucosa que es reconocida por las proteínas de superficie del linfocito selectina L y VLA-4. Esta interacción media el direccionamiento específico de linfocitos a tejidos mucosos.

Maduración de afinidad aumento en la afinidad por antígeno de los sitios de unión a antígeno de los anticuerpos, que ocurre durante el transcurso de una respuesta inmunitaria adaptativa. Es resultado de la hipermutación somática de la región de inmunoglobulina reordenada y la consecuente selección de linfocitos B mutados que producen receptores antigénicos de mayor afinidad por su antígeno.

Mastocito célula grande derivada de la médula ósea; reside en tejidos conjuntivos de todo el cuerpo. Los mastocitos contienen gránulos grandes que almacenan diversos mediadores químicos, incluida la histamina. Los mastocitos tienen receptores de Fcε de alta afinidad (FcεRI) que se unen a IgE libre. La unión de antígeno a IgE asociada a mastocitos induce a éstos a activarse y degranularse, produciendo una reacción de hipersensibilidad inmediata local o sistémica. Los mastocitos tienen un cometido crucial en las reacciones alérgicas. También se les conoce como células cebadas.

Mastocito de tejido conjuntivo uno de dos tipos de mastocito en el ser humano (el otro es el mastocito de mucosas). Se encuentra en tejidos conjuntivos de todo el cuerpo.

Mastocito mucoso uno de dos tipos de mastocitos humanos (el otro es el de los mastocitos de tejido conjuntivo). Se encuentra en tejidos mucosos de todo el cuerpo.

MBL *Véase* **Lectina de unión a manosa**.

MCP *Véase* **Proteína cofactor de membrana**.

MDA-5 un **receptor tipo RIG-I** en el citoplasma de muchas células que reconocen RNA viral.

Mecanismo efector cualquiera de los procesos fisiológicos y celulares empleados por el sistema inmunitario para destruir patógenos y eliminarlos del cuerpo.

Mediador inflamatorio cualquiera de diversas sustancias liberadas por múltiples tipos celulares; contribuyen a producir inflamación en un sitio de inflamación o traumatismo.

Médula ósea tejido en el centro de determinados huesos que es el principal sitio de generación de todos los elementos celulares de la sangre (hematopoyesis).

Megacariocito célula grande del linaje eritrocítico, producida en la médula ósea y que reside aquí, desde donde las plaquetas sanguíneas son producidas por fragmentación.

Memoria inmunitaria capacidad del sistema inmunitario para producir respuestas inmunitarias más rápidas e intensas frente a los encuentros sucesivos con un antígeno. La memoria inmunitaria es específica para un antígeno en particular y es duradera.

Metástasis propagación de un tumor desde su sitio de origen hacia otros tejidos. Algunas células del tumor primario invaden otros tejidos y

proliferan hasta convertirse en tumores secundarios.

Metotrexato fármaco citotóxico empleado para inhibir reacciones de injerto contra hospedador en receptores de trasplante de médula ósea.

MHC central región clase III del complejo principal de histocompatibilidad, localizada entre las regiones clase I y clase II.

Miastenia grave enfermedad autoinmunitaria en la cual autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina de células de músculo esquelético causan bloqueo de la transmisión de señales de nervio a músculo en las uniones neuromusculares, lo que ocasiona debilidad muscular progresiva y finalmente la muerte.

MIC-A y MIC-B *Véase* **Glucoproteína MIC.**

Microbiota microorganismos que suelen habitar en o sobre el cuerpo humano; por lo general no causan enfermedad y en muchos casos son benéficos.

Microglobulina β2 polipéptido invariante que es común a todas las moléculas MHC clase I. También llamada cadena ligera de las moléculas MHC clase I.

Microorganismo comensal *Véase* **Comensal**

Micropinocitosis internalización de pequeños volúmenes de líquido extracelular en las vesículas de las membranas.

Mieloma tumor de plasmocitos que residen en la médula ósea.

MIIC siglas en inglés de compartimiento de MHC clase II. Compartimiento endosómico en las células presentadoras de antígeno profesionales donde las moléculas MHC clase II se cargan con péptidos derivados de patógenos y de antígenos que han sido captados del ambiente extracelular.

Mimetismo molecular semejanza antigénica entre el antígeno de un patógeno y un antígeno celular, que da por resultado la inducción de anticuerpos o linfocitos T que actúan contra el patógeno pero también experimentan reacción cruzada con el antígeno propio.

MLR *Véase* **Reacción mixta de linfocitos.**

Moco secreción protectora viscosa compuesta por glucoproteínas, proteoglucanos, péptidos y enzimas, producida por las células caliciformes en muchos epitelios internos.

Módulo CCP *Véase* **Módulo de proteínas de control del complemento**

Módulos de proteínas de control del complemento familia de módulos

proteínicos estructuralmente similares presentes en muchas de las proteínas que regulan la actividad del complemento.

Molécula B7 proteína B7.1 y B7.2, que son moléculas coestimuladoras presentes en la superficie de células presentadoras de antígeno profesionales como las células dendríticas. Con otras proteínas relacionadas forman la familia **B7** de las moléculas coestimuladoras.

Molécula coestimuladora proteína de superficie celular en una célula presentadora de antígeno que envía señales a un linfocito virgen, las cuales son necesarias además de la señal de unión a antígeno para que el linfocito responda. Entre las moléculas coestimuladoras se incluyen las proteínas B7.1 y B7.2 de las células presentadoras de antígeno, las cuales se unen a moléculas CD28 y CTLA-4 en la superficie de los linfocitos T. El ligando de CD40 tiene función coestimuladora cuando se une a CD40 en la superficie de los linfocitos **B**.

Molécula de adhesión cualquiera de varias proteínas de superficie celular que permiten a las células unirse entre sí. *Véase también* **selectinas**; **integrinas**; **adresinas vasculares**; **superfamilia de las inmunoglobulinas**.

Molécula HLA clase I nombre de la versión humana de la **molécula MHC clase I**.

Molécula HLA clase II nombre de la versión humana de la **molécula MHC clase II**.

Monocito leucocito fagocítico con núcleo en forma de frijol. Es el precursor del macrófago tisular.

Monomórfico que tiene una sola forma. El término **s**e usa, por ejemplo, para genes que tienen un solo alelo.

Motivo de activación basado en tirosina de inmunorreceptor (ITAM) secuencia en los dominios citoplásmicos de receptores de membrana que son sitios de fosforilación de tirosina y de asociación con tirosincinasas y proteínas de unión a fosfotirosina; participa en la transducción de señales. Es un motivo relacionado con efectos opuestos al **motivo inhibidor basado en tirosina de inmunorreceptor (ITIM)**, que convoca fosfatasas, las cuales eliminan los grupos fosfato agregados por tirosincinasas.

Motivo de unión a péptido combinación de residuos ancla que son comunes a las secuencias de aminoácidos de péptidos que se unen a la isoforma.

Motivo inhibidor basado en tirosina de inmunorreceptor (ITIM)

secuencia en los dominios citoplásmicos de los receptores de membrana que inhibe la señalización al reclutar fosfatasas que eliminan los grupos de activación de fosfato.

Mucina cualquiera de una familia muy grande de glucoproteínas que son secretadas por el epitelio mucoso y que son los principales componentes del moco que protege estas superficies y ayuda a mantener a las bacterias alejadas de éstas.

Mucosa epitelio secretor de moco, como los que recubren las vías respiratorias y urogenitales, y el tubo digestivo. Las conjuntivas oculares y las glándulas mamarias también se encuentran en esta categoría. El epitelio de la mucosa se comunica con el ambiente externo y es la vía de entrada de la mayoría de los patógenos.

Muerte celular programada otro nombre para la **apoptosis**.

Multivalente que tiene más de un sitio de unión para ligandos idénticos o diferentes.

Mutación alteración en la secuencia de DNA de un gen.

Mutágeno cualquier agente, como una sustancia química o radiación, capaz de causar mutaciones.

NADPH oxidasa enzima multisubunitaria que produce radicales superóxido y contribuye a la destrucción de patógenos ubicados en el interior de los neutrófilos. Una deficiencia en cualquiera de las subunidades NADPH puede causar enfermedad granulomatosa crónica, que es un trastorno de inmunodeficiencia.

Neoplasia tumor; puede ser benigno o maligno.

Netosis mecanismo por el cual la muerte de los neutrófilos produce trampas extracelulares (NET´s) que atrapan a los patógenos. El núcleo del neutrófilo explota, la cromatina se libera y sobresale de la célula en una red de DNA descondensado.

Neutralización mecanismo por el cual la unión de anticuerpos a determinados sitios de los patógenos impide la proliferación de éstos o su ingreso en las células, o ambas cosas. La toxicidad de las toxinas bacterianas puede ser neutralizada de modo similar por la unión de anticuerpo.

Neutralizador de élite la persona 1 en 500 infectada con VIH que produce pequeñas cantidades de anticuerpos que se unen y neutralizan a un amplio rango de cepas de VIH-1.

Neutrófilo leucocito fagocítico que ingresa en grandes cantidades en tejidos infectados y fagocita y destruye patógenos extracelulares. Los neutrófilos son un tipo de granulocito y contienen gránulos que se tiñen con colorantes neutros, de ahí su nombre. Es, por mucho, el leucocito más abundante.

Neutropenia trastorno con una concentración anormalmente baja de neutrófilos en la sangre, que puede deberse a varias causas, como deficiencias genéticas en la producción de neutrófilos o autoinmunidad dirigida contra antígenos de superficie en los leucocitos.

NFAT (factor nuclear de linfocitos T activados) factor de transcripción que se activa como resultado de señalización por el receptor del linfocito T. Funciona como un complejo de la proteína NFAT con el dímero de las proteínas Fos y Jun, conocido como AP-1.

NKC *Véase* **Complejo asesino natural.**

NKG2D un receptor de activación expresado por todas las células NK. Tiene varios tipos de ligandos, lo que incluye **Glucoproteínas MIC.**

NOD1 *Véase* **Receptor tipo NOD.**

NOD2 *Véase* **Receptor tipo NOD.**

Nucleósido de purina fosforilasa (PNP) enzima que interviene en el metabolismo de las purinas. Su deficiencia causa la acumulación de nucleósidos de purina, que son tóxicos para el linfocito T en desarrollo. Esto ocasiona **inmunodeficiencia combinada grave.**

Nucleótidos N nucleótidos no templados que se añaden a las uniones entre segmentos génicos de secuencias de regiones variables de cadena pesada del receptor del linfocito T e inmunoglobulina durante la recombinación somática. Los nucleótidos N contribuyen a la diversidad de esas moléculas. No se codifican en los segmentos génicos, sino que son insertados por la enzima **desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT).**

Nucleótidos P nucleótidos "palindrómicos" que se agregan a las uniones entre inmunoglobulina y segmentos génico del receptor de linfocitos T durante la recombinación somática que genera una secuencia de región variable reordenada. Son una repetición inversa (un palíndromo) de la secuencia de nucleótidos en el extremo del segmento génico adyacente.

Oftalmía simpática respuesta autoinmunitaria que en ocasiones sigue a la lesión de un ojo y afecta tanto al ojo dañado como al sano.

Oligomórfico adjetivo que describe genes con sólo una cantidad pequeña

de diferentes alelos en la población.

Oncogén forma mutante o no regulada de un gen que puede hacer que las células proliferen de forma anormal y formen un tumor. La mayoría de los oncogenes se derivan de genes que controlan el crecimiento y la división celular.

Oncología disciplina clínica que trata sobre el estudio, diagnóstico y tratamiento del cáncer.

Opsoninas nombre general para los anticuerpos y componentes del complemento que se unen a patógenos y facilitan su fagocitosis por neutrófilos o macrófagos que portan receptores para la opsonina.

Opsonización recubrimiento de la superficie de un patógeno u otra partícula con cualquier molécula que los haga más fáciles de ingerir por los fagocitos. El anticuerpo y el complemento opsonizan bacterias extracelulares para su fagocitosis por neutrófilos y macrófagos, porque las células fagocíticas portan receptores para estas moléculas.

Órgano linfoide cualquiera de numerosos tejidos organizados que contienen cantidades muy grandes de linfocitos mantenidos en un estroma no linfoide. Los órganos linfoides primarios, en los que se generan los linfocitos, son el timo y la médula ósea. Los principales tejidos linfoides secundarios, en los que se inician las respuestas inmunitarias adaptativas, son los ganglios linfáticos, bazo y tejidos linfoides asociados a mucosas como amígdalas, placas de Peyer y tejidos linfoides aislados.

Pandemia brote de una enfermedad infecciosa que se propaga por todo el mundo. Por ejemplo, la "gripe española" posterior a la Primera Guerra Mundial.

Par cognado linfocito T CD4 efector unido mediante su receptor de antígeno a su célula blanco (ya se a un macrófago o un linfocito B). También se usa para otros pares de células que interactúan.

Par conjugado *Véase* **Par cognado.**

Paracrino describe a una citocina que se libera de un tipo celular y actúa en otros tipos de células.

Parásito nombre general para los protozoarios unicelulares y gusanos (multicelulares) que infectan animales y seres humanos y viven en su interior, causando enfermedad.

Patógeno oportunista microorganismo que causa enfermedad sólo en individuos cuyo sistema inmunitario está afectado de alguna manera.

Patógeno organismo, más a menudo microscópico, capaz de causar enfermedad.

PBMC *Véase* **Células mononucleares en sangre periférica.**

PCR *Véase* **Proteína C reactiva.**

Pecado original antigénico sesgo observado en respuestas inmunitarias sucesivas hacia antígenos estructuralmente relacionados, como los de cepas diferentes del virus de la gripe. Al infectarse de gripe la segunda vez, la respuesta de anticuerpos se restringe a epítopos que la segunda cepa comparte con la primera a la cual se expuso la persona. Se pasan por alto otros epítopos altamente inmunógenos en el segundo virus y los subsecuentes.

Pénfigo foliáceo enfermedad autoinmunitaria que provoca ampollas en la piel. Se debe a anticuerpos IgG producidos contra desmogleínas, moléculas de adhesión de las uniones celulares llamadas desmosomas que unen estrechamente a los queratocitos de la piel entre sí.

Pénfigo vulgar enfermedad autoinmunitaria grave que se manifiesta con ampollas en la piel. Es causado por anticuerpos IgG producidos contra desmogleínas, moléculas de adhesión de las uniones celulares llamadas desmosomas que unen estrechamente a los queratocitos de la piel entre sí.

Pentraxina cualquier miembro de una familia de proteínas pentaméricas que circulan en la sangre y la linfa y pueden unirse a las superficies de diversos patógenos, y los hacen blanco para su destrucción. La proteína C reactiva es pentraxina.

Péptido de cadena invariante asociado a clase II (CLIP) péptido de longitud variable que es escindido de la proteína de cadena invariante por proteasas en la vía endosómica. CLIP permanece unido de manera inestable en la hendidura de unión a péptido de una molécula MHC clase II hasta que la proteína HLA-DM lo retira y lo sustituye por un péptido antigénico.

Péptido no propio cualquier péptido que se deriva de una proteína que no está presente en el propio cuerpo de la persona. Puede referirse a un péptido derivado de una proteína del patógeno o de una proteína de una persona sin relación genética. Estos péptidos se reconocen como extraños y provocan una respuesta inmunitaria.

Perforina una de las proteínas liberadas por los linfocitos T citotóxicos al contacto con sus células blanco. Forma poros en la membrana de la célula blanca, los cuales contribuyen a la destrucción de ésta.

Piógeno que causa la formación de pus.

Pirógeno cualquier molécula que induzca fiebre, por ejemplo algunos productos bacterianos y ciertas citocinas.

Placas de Peyer tejido linfático relacionado con el intestino, de tipo organizado, presente en la pared del intestino delgado, en especial el íleon.

Plaqueta pequeño fragmento celular sin núcleo, derivado de los megacariocitos, que está presente en grandes cantidades en la sangre y participa en la coagulación sanguínea.

Plasmocito linfocito B terminalmente diferenciado que secreta anticuerpos.

Polarizada término que describe células en las cuales un extremo (polo) es reconocible y funcionalmente distinto del otro. Las células epiteliales intestinales son un ejemplo clásico.

Poliendrocrinopatía, candidosis y distrofia ectodérmica autoinmunitarias (APECED) enfermedad autoinmunitaria causada por falta de la proteína llamada regulador autoinmunitario (AIRE), de lo que resulta la producción de linfocitos T que reaccionan contra varios tejidos del cuerpo. También se conoce como enfermedad poliglandular autoinmunitaria (APD).

Poliespecificidad capacidad de unirse a muchos antígenos diferentes, una propiedad presente en algunos anticuerpos. También se le conoce como polirreactividad.

Polimorfismo (*adj.* **polimórfico)** existencia de distintas variantes de un gen o rasgo en la población. El polimorfismo genético se define como la existencia de dos o más formas (alelos) de un gen dado en la población; cada uno de los alelos variantes se presenta con frecuencia mayor de 1%.

Polimorfismo genético variación en una población debido a la existencia de dos o más alelos de un gen dado.

Polirreactivo describe anticuerpos que pueden unirse a diversos antígenos estructuralmente diferentes.

Portador persona que porta una copia de un alelo recesivo para una enfermedad hereditaria y no presenta síntomas. Tal persona puede transmitir el alelo a generaciones sucesivas.

PRA *Véase* **Anticuerpo reactivo a grupo**.

Pre-B grande el menos maduro de los dos tipos de etapas pre-B. Un gran linfocito pre-B ha reacomodado con éxito un gen de cadena pesada y

produce una cadena pesada μ que se ensambla con la cadena ligera sustituta para formar el receptor de pre-B. En esta etapa ha detenido el reacomodo de los genes de cadena pesada, pero aún debe iniciar el reacomodo de los genes de cadena ligera. *Véase también* **Pre-B pequeño.**

Pre-B pequeño prelinfocito B en el cual ocurre reordenamientos del gen de cadena ligera. *Véase también* **Pre-B grande.**

Precursora de linfocitos T célula indiferenciada que da origen a linfocitos T α:β y γ:δ en el timo.

Prednisolona compuesto biológicamente activo al cual se convierte *in vivo* el fármaco inmunosupresor prednisona.

Prednisona esteroide sintético con potente actividad antiinflamatoria e inmunosupresora. Se usa en el trasplante de órganos y para tratar enfermedades autoinmunitarias.

Preparación de células NK proceso que hace a las células NK sensibles a la pérdida de expresión de auto-MHC clase I.

Presentación cruzada proceso que ocurre dentro de las células dendríticas por el cual moléculas MHC clase I presentan antígeno de origen extracelular.

Presentación de antígeno exhibición de antígeno como fragmentos peptídicos unidos a moléculas MHC en la superficie celular. Ésta es la forma en que el antígeno es reconocido por la mayoría de los linfocitos T α:β

Pre-T linfocito T en desarrollo que ha reordenado productivamente un gen de la cadena β del receptor del linfocito T y ha producido una cadena β capaz de formar un complejo con la cadena α sustituta, **pTα**.

Primordio tímico tejido a partir del cual de desarrolla el estroma tímico durante la embriogénesis.

Pro-B tardío fase temprana en el desarrollo de los linfocitos B después de la etapa precursora del linfocito B, pero previa a la etapa pre-B. El reacomodo del gen de cadena pesada está en curso. Ha ocurrido la unión de D_H a J_H en la etapa pro-B temprana, en tanto que la unión de V_H a DJ_H ocurre en esta etapa.

Pro-B temprano etapa temprana de diferenciación en el desarrollo de los linfocitos B posterior a la etapa de precursor de linfocitos B pero previa a la de pre-B.

Profármaco compuesto biológicamente inactivo que se metaboliza en el

cuerpo y genera un fármaco activo.

Progenitora linfoide célula troncal en la médula ósea que da origen a todos los linfocitos.

Progenitora mieloide célula troncal de la médula ósea que da origen al linaje mieloide (granulocitos, monocitos, macrófagos, mastocitos y células dendríticas).

Propagación de epítopo proceso por el cual la respuesta inmunitaria en un inicio apunta a los epítopos en una parte de la molécula antigénica y después avanza a diferentes epítopos. *Véase también* **Propagación intermolecular de epítopo; Propagación intramolecular de epítopo.**

Propagación intermolecular de epítopos proceso por el cual la inmunorrespuesta actúa inicialmente contra un epítopo de una molécula antigénica y luego avanza a epítopos en diferentes proteínas.

Propagación intramolecular de epítopos proceso por el cual la inmunorrespuesta actúa inicialmente contra epítopos de una parte de una molécula antigénica y luego avanza a otros epítopos en la misma molécula que no experimentan reacción cruzada.

Properdina proteína sanguínea que ayuda a estabilizar la vía alterna de activación del complemento. Se une a las C3 y C5 convertasas alternas en las superficies de las células bacterianas y las estabiliza. También conocida como factor P.

Proteasoma proteasa multisubunitaria grande presente en el citosol de todas las células, que degrada proteínas citoplásmicas. Genera los péptidos presentados por moléculas MHC clase I.

Proteasoma constitutivo la versión del proteasoma presente en las células no infectadas normales.

Protectina proteína en la superficie de las células humanas que impide el ensamblaje del complejo de ataque a membrana en la superficie celular, con lo que protege las células humanas contra la lisis mediada por complemento. También llamada CD59.

Proteína no propia cualquier proteína que no está presente en el propio cuerpo de la persona. Puede referirse a una proteína del patógeno o a una proteína de una persona sin relación genética que se reconoce como extraña. Estas proteínas se reconocen como extrañas y provocan una respuesta inmunitaria.

Proteína adaptadora proteína en una vía de señalización intracelular que

no tiene actividad enzimática o de otro tipo en sí misma, pero que une otros dos componentes en la vía, de modo que puedan interactuar.

Proteína amiloide A sérica una proteína de fase aguda que se relaciona con partículas proteínicas de lipoproteínas de alta densidad que puede interactuar con receptores tipo Toll y el receptor depurador

Proteína básica principal o catiónica constituyente de los gránulos de los eosinófilos que se libera al activarse estas células. Actúa sobre los mastocitos para causar su degranulación.

Proteína C reactiva (PCR) proteína de fase aguda soluble que se une a fosfocolina, un constituyente de la superficie de diversas bacterias. La PCR se une a bacterias y las opsoniza para su captación por fagocitos. También puede activar la vía clásica de fijación del complemento y se une a receptores Fc.

Proteína cofactor de membrana (MCP) proteína reguladora del complemento relacionada con la membrana de las células humanas que promueve la desactivación de C3b y C4b por el factor I.

Proteína de control del complemento cualquier miembro de un grupo diverso de proteínas que inhiben la activación del complemento en diversas etapas y por diferentes mecanismos. *Véase* **inhibidor de C1**; **proteína de unión a C4**; **factor acelerador de la degradación**; **factor I**; **proteína cofactor de membrana**; **protectina**.

Proteína de estrés cualquiera de varias proteínas, como las **glucoproteínas MIC** que sólo se producen cuando las células están bajo estrés por infección, transformación maligna, temperatura elevada u otros medios.

Proteína de fase aguda cualquiera de una variedad de proteínas plasmáticas producidas en grandes cantidades por el hígado y cuya síntesis aumenta con rapidez en respuesta a infección. Incluyen lectina de unión a manosa (MBL), proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno. Sus actividades contribuyen a la respuesta inmunitaria innata en diversas formas, lo que incluye activación del complemento.

Proteína de transferencia de lípidos proteínas en vesículas endosómicas que participan en la eliminación de autolípidos de las moléculas CD1 y su reemplazo por lípidos micobacterianos.

Proteína S proteína reguladora soluble del complemento que evita que el complejo soluble de C5b con C6 y C7 se relacione con las membranas celulares.

Proteína tipo superantígeno estafilocócico (SSLP) cualquiera de varias proteínas tipo superantígeno secretadas por *Staphylococcus aureus* que evaden y complican la inmunidad humana, ya sea al actuar como superantígenos o de otras formas. *Véase también* **Enterotoxina B de *S. aureus;* SSLP7.**

Protooncogén gen que regula el control del crecimiento y la división celulares. Cuando mutan o se expresan de modo aberrante, contribuyen a la transformación maligna de las células, lo cual provoca cáncer.

Provirus Retrovirus en la forma de DNA cuando se integra al genoma de la célula hospedador. En este estado puede permanecer transcripcionalmente inactivo por largo tiempo.

Prueba de compatibilidad cruzada prueba que se usa en la tipificación de sangre y en pruebas de histocompatibilidad para determinar si el donador y el receptor tienen anticuerpos que ataquen las células del otro, lo cual puede interferir para una transfusión o trasplante exitosos.

pTα cadena α sustituta que se combina con la cadena β del receptor del linfocito T para formar el **receptor del pre-T**.

Punto de verificación cualquiera de varias etapas en el desarrollo de los linfocitos en las que la célula somete a prueba la producción de cadenas de inmunoglobulina y cadenas del receptor del linfocito T funcionales a partir de genes reordenados. Existen varios de estos puntos de verificación en el desarrollo de los linfocitos.

Pus líquido blanco amarillento denso, que se forma en heridas infectadas. Está constituido por leucocitos muertos o en proceso de muerte (principalmente neutrófilos), detritos celulares, y microorganismos muertos.

Quimiocina cualquier miembro de un grupo grande de proteínas pequeñas que ayudan a dirigir leucocitos hacia sitios en que se les requiere. Tienen un cometido fundamental en las respuestas inflamatorias.

RAG-1, RAG-2 proteínas de recombinación que forman el complejo que realiza la recombinación V(D)J.

Rapamicina nombre alternativo y anterior para el fármaco inmunosupresor sirolimús, que se usa para evitar el rechazo de los trasplantes de órgano.

Reacción alérgica el resultado de una respuesta inmunitaria secundaria a un antígeno ambiental por lo demás inocuo, o alérgeno, que causa una amplia variedad de síntomas desagradables y a menudo potencialmente

letales. La descripción "alérgica" a menudo se reserva para reacciones que incluyen IgE (reacciones de hipersensibilidad tipo I); otros tipos de reacciones de hipersensibilidad inmunológica incluyen otros tipos de anticuerpos (como IgG) o linfocitos T efectores.

Reacción anafilactoide reacción clínicamente similar al choque anafiláctico, pero en las que no interviene IgE.

Reacción de fase tardía aquella parte de una reacción de hipersensibilidad inmediata tipo 1 que ocurre 7 a 12 h después del contacto con antígeno y que es resistente al tratamiento con antihistamínicos.

Reacción de hipersensibilidad respuesta inmunitarias a antígenos inocuos que lleva a reacciones sintomáticas a la reexposición. Éstas pueden causar alguna **enfermedad de hipersensibilidad** si ocurren de forma repetida. Este estado de mayor reactividad a un antígeno se conoce como **hipersensibilidad.** Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican de acuerdo con este mecanismo: las reacciones de hipersensibilidad tipo I incluyen la activación de mastocitos por anticuerpos IgE; las reacciones de hipersensibilidad tipo II incluyen anticuerpos IgG contra antígenos de la superficie o la matriz celular; las reacciones de hipersensibilidad de tipo III incluyen la formación de complejos antígeno:anticuerpo; y las reacciones de hipersensibilidad tipo IV están mediadas por linfocitos T efectores.

Reacción de hipersensibilidad de tipo tardío (DTH) forma de inmunidad celular inducida por antígeno en la piel y mediada por linfocitos T_H1 CD4. Se le llama hipersensibilidad de tipo tardío porque la reacción ocurre horas a días después de que se inyecta el antígeno.

Reacción de hipersensibilidad tipo I reacción alérgica que ocurre en cuestión de minutos después de la exposición al antígeno en una persona sensibilizada, como resultado de la activación de los mastocitos por el antígeno que realiza un enlace cruzado con la IgE específica que se produjo en respuesta a un encuentro inicial con el antígeno y que se ha unido a receptores Fc en los mastocitos. Los síntomas pueden variar, de los desagradables pero relativamente menores, como en la fiebre del heno (**rinitis alérgica**) a las reacciones que ponen en riesgo la vida, como en la **anafilaxia sistémica.**

Reacción de hipersensibilidad tipo II respuesta inmunitaria destructora de tejidos causada por la reacción secundaria a moléculas químicamente reactivas pequeñas que modifican componentes de la superficie celular y estimulan la producción de anticuerpos IgG específicos.

Reacción de hipersensibilidad tipo III respuesta inmunitaria destructora de tejidos causada por inmunocomplejos formados durante la inmunorrespuesta a proteínas solubles de origen distinto al humano.

Reacción de hipersensibilidad tipo IV respuesta inmunitaria destructora de tejidos de tipo tardío causada por la reacción secundaria de linfocitos T específicos para péptidos derivados de proteínas humanas que han sido modificadas por pequeñas moléculas ambientales químicamente reactivas.

Reacción de injerto contra huésped (GVHR) *Véase* **Enfermedad de injerto contra huésped.**

Reacción mixta de linfocitos o de linfocitos mezclados (MLR) ensayo celular para detectar diferencias de MHC entre dos individuos. Los linfocitos T de un individuo proliferan en respuesta a moléculas MHC alogénicas en las células del otro individuo.

Reacción de roncha y eritema se observa cuando se inyectan pequeñas cantidades de alérgeno en la dermis de un individuo alérgico al antígeno. La reacción consiste en elevación de una zona de piel que contiene líquido (la roncha), con una reacción creciente de rubor y prurito a su alrededor (el eritema).

Reacción inmediata *Véase* **Hipersensibilidad inmediata.**

Recaída regreso de un cáncer u otra enfermedad después de un periodo de remisión en que parece haber sido tratado con éxito.

Receptor coestimulador proteína de superficie celular CD28 en los linfocitos T vírgenes que se unen a las moléculas coestimuladoras B7 en las células dendríticas y que suministra una señal de activación adicional al linfocito T.

Receptor de antígeno receptor altamente variable situado en la superficie de los linfocitos el cual reconoce antígeno. En el caso de un linfocito B, el receptor antigénico es su inmunoglobulina de superficie celular; para un linfocito T, el receptor antigénico es una molécula bastante parecida llamada receptor del linfocito T. Todos los receptores de antígeno en un linfocito individual son idénticos y reconocen el mismo epítopo.

Receptor de antígeno quimérico (CAR) proteína de superficie celular quimérica compuesta de un solo sitio de unión a antígeno ajustado a una serie de dominios de señalización intracelular. Tiene aplicaciones potenciales en la inmunoterapia contra el cáncer.

Receptor de complemento 1 (CR1) receptor presente en macrófagos y otras células que une el fragmento C3b del complemento, depositado en

una superficie del patógeno, lo que ayuda a la fagocitosis del patógeno.

Receptor de complemento 3 (CR3) receptor presente en macrófagos y otras células que une el fragmento iC3b del complemento si está presente en la superficie del patógeno, lo que ayuda a la fagocitosis del patógeno.

Receptor de complemento 4 (CR4) receptor presente en macrófagos y otras células que une el fragmento iC3b del complemento si está presente en la superficie del patógeno, lo que ayuda a la fagocitosis del patógeno.

Receptor de Fc receptor de superficie celular para la porción Fc de algunos isotipos de inmunoglobulina. Existen diferentes receptores Fc para los diferentes isotipos y subtipos. Algunos ejemplos son el receptor de Fcγ llamado FcγRI (que se une a IgG) y el receptor de Fcε denominado **FcεRI** que se une a IgE.

Receptor de inmunoglobulina polimérica (receptor de poliIg) receptor presente en la membrana basolateral de las células epiteliales que se une a inmunoglobulinas poliméricas, en especial IgA dimérica pero también IgM, que se han producido en los tejidos de la mucosa, y las transporta a través del epitelio por transcitosis.

Receptor de macrófagos con estructura colagenosa (MARCO) un tipo de receptor depurador en la superficie de los macrófagos que se une tanto a bacterias grampositivas como gramnegativas.

Receptor de manosa receptor de superficie de las células dendríticas, macrófagos y otros leucocitos que se unen a residuos manosa en las superficies de los patógenos.

Receptor del linfocito B receptor de antígeno en los linfocitos B, constituido por una molécula de inmunoglobulina unida a membrana. Cada linfocito B está programado para producir un solo tipo de inmunoglobulina. La forma de superficie celular de esta inmunoglobulina sirve como receptor del linfocito B para antígeno específico. En la membrana se asocian a la inmunoglobulina las moléculas de transducción de señales Igα e Igβ.

Receptor del linfocito T receptor antigénico altamente variable de los linfocitos T. En la mayoría de los linfocitos T circulantes está formado por una cadena variable α y una cadena variable β, y se conoce como receptor del linfocito T α:β. Este receptor reconoce antígenos peptídicos derivados de la degradación de proteínas. Una minoría de los linfocitos T circulantes llevan un receptor del linfocito T γ:δ, en que dos cadenas se denominan γ y δ y por lo general son menos diversas en su especificidad y pueden

reconocer antígenos distintos a los péptidos, como fosfoantígeno y glucolípidos. Ambos tipos de receptor se encuentran en la superficie celular asociados con el complejo de cadenas invariantes CD3 y ζ, con función de señalización.

Receptor del linfocito T α:β una de las dos clases de **receptor del linfocito T,** que es el receptor de antígeno transportado por la mayoría de los linfocitos T en la circulación. El otro es el receptor del linfocito T γ:δ.

Receptor del pre-B receptor tipo inmunoglobulina que se expresa en la superficie de los prelinfocitos B. Consta de cadenas pesadas asociadas a cadenas ligeras sustitutas, formadas a partir de **λ5** y **VpreB**. Se aparición indica el cese del reordenamiento de los genes de cadena pesada.

Receptor del pre-T receptor situado en la superficie de algunos timocitos inmaduros. Consta de una cadena β del receptor del linfocito T asociada a una cadena α sustituta, llamada pTα.

Receptor depurador cualquiera de un grupo de receptores de superficie celular fagocíticos dispares en los macrófagos que se unen a diversos ligandos con carga negativa, lo que incluye polisacáridos sulfatados, ácidos nucleicos y ácidos lipoteicoicos que contienen fosfato en las paredes celulares de las bacterias grampositivas.

Receptor fagocítico cualquiera de numerosos receptores de reconocimiento del patógeno en los macrófagos y neutrófilos que estimulan la fagocitosis de su ligando unido.

Receptor tipo 2 (NLR) cualquiera de una clase de receptores intracelulares (como NOD1 y NOD2) que detectan productos derivados de la degradación intracelular de patógenos fagocitados, como los componentes de la pared celular de las bacterias.

Receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas (KIR) miembro de una familia de receptores en células NK que se unen a moléculas MHC clase I en la superficie de las células blanco. Algunos transmiten señales activadoras o inhibidoras para la célula NK.

Receptor tipo RIG-a (RLR) cualquiera de una clase de proteínas receptoras intracelulares presentes en la mayoría de las células que reconocen el RNA viral en el citoplasma. Algunos ejemplos son RIG-1 y MDA-5.

Receptor tipo Toll (TLR) cualquiera de una familia de receptores de la inmunidad innata que están presentes en muchos tipos de leucocitos, en especial macrófagos, células dendríticas y neutrófilos. Cada tipo de TLR

es específico para un tipo distinto de componente patogénico común, como lipopolisacárido bacteriano, flagelina bacteriana y DNA bacteriano rico en CpG. Los TLR incluyen tanto receptores de la superficie celular como receptores localizados en las membranas endosómicas. Las respuestas de macrófagos y células dendríticas a la estimulación vía TLR también son esenciales para hacer posible el inicio de una respuesta inmunitaria adaptativa.

Recesivo término que describe un alelo que determina el fenotipo sólo cuando está presente en dos copias (es decir, en ambos cromosomas homólogos) o cuando no está presente otra copia del alelo (p. ej., en el caso de genes situados en el cromosoma X del varón). Usualmente se refiere a alelos causales de enfermedad que codifican proteínas con defectos funcionales.

Rechazo agudo rechazo de células, tejidos u órganos trasplantados de un donador genéticamente disímil debida a una respuesta de linfocitos T estimulados por los antígenos HLA "extraños" en el trasplante.

Rechazo crónico rechazo de órganos trasplantados que ocurre años después del trasplante y se caracteriza por degeneración y oclusión de los vasos sanguíneos en el injerto. Es causado por una respuesta de anticuerpos a los aloantígenos HLA clase I del injerto.

Rechazo de trasplante respuesta inmunitaria dirigida contra un tejido trasplantado de un donador genéticamente no idéntico que causa la muerte de éste.

Rechazo hiperagudo rechazo rápido de un injerto de tejido alogénico por anticuerpos preformados que reaccionan contra antígenos de grupo sanguíneo ABO presentes en el injerto. Los anticuerpos se unen al endotelio y activan la cascada de la coagulación sanguínea, lo que causa **isquemia** y la muerte del órgano o tejido trasplantados.

Recirculación de linfocitos migración continua de linfocitos vírgenes desde la sangre hacia los tejidos linfáticos secundarios, de aquí a la linfa y de vuelta a la sangre. Una excepción a este patrón de tráfico se da en el bazo; los linfocitos entran y salen del bazo en la sangre.

Recombinación de V(D)J mecanismo de reordenamiento génico por medio del cual se colocan en secuencia segmentos V, D y J de genes de inmunoglobulina y del receptor del linfocito T, con la eliminación de los segmentos intermedios de DNA, a fin de producir genes de región variable funcionales. *Véase también* **recombinación somática**.

Recombinación somática recombinación de DNA que ocurre entre segmentos génicos en los locus de inmunoglobulina y locus del receptor del linfocito T en linfocitos B y T en desarrollo, respectivamente. Genera un exón completo formado por un segmento génico V y un segmento génico J (y un segmento génico D en los locus de cadena pesada de inmunoglobulina y del receptor del linfocito T) que codifica la región variable de una cadena polipeptídica de inmunoglobulina o del receptor del linfocito T.

Reconocimiento de enlace mecanismo por el cual los linfocitos B y linfocitos T específicos para diferentes epítopos del mismo antígeno pueden cooperar. Los linfocitos B internalizan y degradan antígeno unido a su receptor de linfocito B y presentan los péptidos antigénicos en sus moléculas MHC. Los linfocitos T cooperadores que reconocen a estos antígenos peptídicos ayudan a activar al linfocito B, que entonces produce anticuerpos contra su antígeno específico.

Región C *Véase* **Región constante.**

Región clase I parte del complejo principal de histocompatibilidad que contiene los genes para cadena pesada de las moléculas MHC clase I.

Región clase II parte del complejo principal de histocompatibilidad que contiene los genes para cadenas α y β de las moléculas MHC clase II.

Región clase III región del complejo principal de histocompatibilidad situada entre las regiones clase I y clase II. También se le conoce como **MHC central**; no contiene genes para moléculas MHC clase I o clase II.

Región constante (región C) parte de una inmunoglobulina o de un receptor del linfocito T (y sus cadenas polipeptídicas constituyentes) que tiene idéntica secuencia de aminoácidos en moléculas del mismo isotipo pero diferentes especificidades de unión a antígeno.

Región de cambio *Véase* **Secuencia de cambio.**

Región de repetición rica en leucina (LRR) motivo que se repite múltiples veces en los dominios de reconocimiento de patógenos de los receptores tipo Toll y receptores tipo NOD.

Región determinante de complementariedad (CDR) región corta de alta diversidad en la secuencia de aminoácidos dentro de la región variable de inmunoglobulina y cadenas del receptor de linfocitos T. Hay tres CDR (CDR1, CDR2 y CDR3) en cada región variable, que contribuyen de forma colectiva con el sitio de unión a antígeno y determinan la especificidad antigénica. Las CDR son las partes más variables de los

dominios variables y también se denominan regiones hipervariables.

Región Fc otro nombre para el **fragmento Fc** de un anticuerpo.

Región hipervariable *Véase* **Región determinante de complementariedad.**

Región marco secuencia de aminoácidos relativamente invariantes dentro de los dominios variables de las inmunoglobulinas y los receptores del linfocito T que constituye un andamiaje proteínico para las regiones determinantes de complementariedad de unión a antígeno.

Región V *Véase* **Región variable.**

Región variable (región V) parte de una inmunoglobulina o un receptor del linfocito T, o de sus cadenas polipeptídicas constituyentes, que varía en secuencia de aminoácidos entre isoformas que tienen diferentes especificidades antigénicas. Es responsable de determinar la especificidad antigénica.

Regla 12/23 el hecho que la recombinación V(D)J pueda ocurrir sólo entre segmentos génicos con longitudes particulares de espaciador en las secuencias de señal de recombinación, significa que una región V_H no puede unirse directamente con una región J_H sin la participación de D_H. Dos tipos de espaciadores tienen una longitud de 12 y 23 nucleótidos.

Regulador autoinmunitario (AIRE) factor de transcripción que hace que varios cientos de genes específicos de tejido sean transcritos por una subpoblación de células epiteliales en la médula tímica, y que por tanto permite que la población de linfocitos T en desarrollo sea tolerante a antígenos que normalmente sólo actúan fuera del timo.

Regulador de la activación del complemento cualquiera de un grupo de proteínas que regulan la actividad del complemento y contienen una o más copias de un motivo estructural específico de ~60 aminoácidos, llamado motivo CCP (proteína de control del complemento). El motivo CCP también se denomina "dominio sushi", debido a su parecido con una rebanada de rollo de sushi.

Regulador maestro factor de transcripción que controla la diferenciación de un linfocito T CD4 virgen en un tipo particular de linfocito T efector. Estos son linfocitos T_H1, linfocitos T_H2, linfocitos T_H17, linfocitos T_{FH} y linfocitos T_{reg}.

Reordenamientos improductivos reordenamientos del DNA de genes de inmunoglobulina y receptor del linfocito T que producen un gen incapaz

de generar una cadena polipeptídica funcional.

Reordenamientos productivos reordenamientos genéticos en la inmunoglobulina o en el locus del receptor del linfocito T en un linfocito en desarrollo, lo cual da como resultado un gen capaz de dirigir la síntesis de una cadena polipeptídica funcional.

Repertorio de anticuerpos variedad total de anticuerpos que una persona puede producir, estimada en cerca de 10^9.

Residuo ancla residuo en péptidos de unión a MHC que interactúa con bolsillos en el surco de unión a péptido de la molécula MHC. Los péptidos que se unen a un alotipo MHC dado tienen residuos ancla idénticos o muy similares.

Respuesta autoinmunitaria respuesta inmunitaria adaptativa dirigida contra un componente antigénico del propio cuerpo del individuo.

Respuesta de fase aguda respuesta de la inmunidad innata que ocurre poco después del inicio de una infección e implica la síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado y su secreción en la sangre.

Respuesta de interferón se refiere a cambios en la expresión de diversos genes humanos en células expuestas a interferón que ayudan a las células a resistir la infección por virus.

Respuesta inflamatoria *Véase* **Inflamación.**

Respuesta inmunitaria adaptativa la respuesta a antígeno de los linfocitos B y T específicos de antígeno, incluido el desarrollo de memoria inmunitaria.

Respuesta inmunitaria innata respuesta inmunitaria que se inicia de inmediato ante la infección y que no depende directamente de los linfocitos T y B. Obedece a las defensas del hospedador, como el complemento, neutrófilos, macrófagos y linfocitos NK, que proporcionan una defensa inespecífica contra diversos patógenos. Esta respuesta no genera memoria inmunológica.

Respuesta inmunitaria primaria respuesta inmunitaria adaptativa que sigue a la primera exposición de una persona a un antígeno.

Respuesta inmunitaria secundaria respuesta inmunitaria adaptativa provocada por una segunda exposición a un antígeno. Difiere de la respuesta primaria en que comienza antes, se genera más rápidamente y se debe a la presencia de linfocitos T y B de memoria longevos específicos para el antígeno.

Restricción por MHC el hecho de que un receptor del linfocito T dado reconocerá su antígeno peptídico sólo cuando el péptido esté unido a una forma particular de molécula MHC.

Retrovirus tipo de virus de RNA que se multiplica a través de un intermediario de DNA que se inserta en el genoma de la célula hospedadora. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus.

Retrovirus endógeno retrovirus que se ha integrado al genoma de las especies.

Retrovirus exógeno retrovirus infeccioso que se origina fuera de la especie que está infectando.

Rev proteína codificada por el **virus de la inmunodeficiencia humana** (VIH) que controla el suministro de RNA viral al citoplasma y el grado al cual se escinde el RNA.

Rhesus (Rh) serie de antígenos de grupo sanguíneo humano. Los antígenos Rh se llamaron originalmente rhesus porque se pensó erróneamente que eran idénticos a antígenos detectados en la superficie de los eritrocitos del mono *rhesus*, un tipo de macaco.

Rinitis alérgica Reacción de hipersensibilidad mediada por IgE manifestada en la mucosa nasal; causa secreción nasal, estornudos y lagrimeo, a menudo causada por antígenos transmitidos en el aire, como pasto y pólenes de árbol. A menudo se encuentra junto con **Conjuntivitis alérgica.** También se conoce como fiebre del heno.

Ronchas tumefacción con enrojecimiento y prurito de la piel, a menudo en todo el cuerpo, que surgen en respuesta a un alérgeno al cual un individuo está sensibilizado y que llega a la piel a través del torrente sanguíneo. También llamadas **urticaria**.

S1P *Véase* **esfingosina 1-fostato.**

Sarcoma tumor que se origina de una célula de tejido conjuntivo.

SCID siglas en inglés para **inmunodeficiencia combinada grave**.

Secuencia de cambio secuencia de DNA corta que precede a los genes de región constante de la cadena pesada, y en la cual ocurre la recombinación somática cuando los linfocitos B cambian de la producción de un tipo de inmunoglobulina a otro.

Secuencia de señal de recombinación (RSS) tramo cortos de DNA que flanquea los segmentos génicos que se reordenan para generar exones de la

región V. Es el sitio en que ocurre la recombinación somática.

Segmento génico secuencia cortas de DNA que ocurre en múltiples copias ligeramente variables en los genes para inmunoglobulina y receptor del linfocito T, y a partir de los cuales el gen de la región V se ensambla. Existen tres tipos diferentes: **segmentos génicos V**; **segmentos génicos J**; **segmentos génicos D**.

Segmento génico D secuencia de DNA corta presente en múltiples versiones de locus de cadena pesada de inmunoglobulina y locus de cadenas β y δ del receptor del linfocito T. En los genes funcionales reordenados de estos locus, un segmento génico D conecta los segmentos génicos V y J. La letra D proviene de "diversidad", porque los segmentos génicos D generan diversidad adicional en estas cadenas de receptor.

Segmento génico de diversidad *Véase* **Segmento génico D**

Segmento génico de unión *Véase* **Segmento génico J.**

Segmento génico J secuencia de DNA relativamente corta presente en múltiples copias distintas en todos los locus de inmunoglobulina y de receptor del linfocito T. En el reordenamiento génico, un segmento génico J y uno D se unen directamente en genes de cadena ligera de inmunoglobulina y genes de cadena α y cadena γ del receptor del linfocito T, y mediante un segmento génico D en el gen de cadena pesada de inmunoglobulina y los genes de cadena β y cadena δ del receptor del linfocito T. La letra J significa "unión" (*joining*).

Segmento génico V secuencia de DNA en los genes de la inmunoglobulina o del receptor del linfocito T, que codifica alrededor de los primeros 95 aminoácidos del dominio V. Existen múltiples segmentos génicos V distintos en el genoma de la línea germinal. Para producir un exón completo que codifique un dominio V, un segmento génico V debe reordenarse a fin de unirse con un segmento génico J o uno DJ reordenado. La letra V significa "variable o variabilidad".

Segmento génico variable *Véase* **Segmento de gen V.**

Selección clonal principio central de la inmunidad adaptativa. Es el mecanismo por el cual las respuestas inmunitarias adaptativas provienen sólo de linfocitos específicos de antígeno individuales, las cuales son estimuladas por el antígeno para proliferar y diferenciarse en células efectoras antígeno específicas.

Selección compensadora tipo de selección evolutiva que mantiene diversos fenotipos (por ejemplo distintas variantes de moléculas MHC) en

una población.

Selección direccional tipo de selección natural que sustituye alelos previos por variantes más nuevas (p. ej., en el MHC). Su resultado característico es el cambio.

Selección negativa proceso realizado en el timo por el cual los linfocitos T en desarrollo que reconocen antígenos propios son inducidos a morir por apoptosis.

Selección positiva proceso que ocurre en el timo, en el cual se seleccionan linfocitos T inmaduros con receptores que reconocen antígenos peptídicos presentados por moléculas MHC propias. Sólo se permite que las células que experimentaron selección positiva continúen su maduración.

Selectina L molécula de adhesión de la familia de las selectinas presente en los linfocitos. Se une a CD34 y GlyCAM-1 en las vénulas del endotelio alto para iniciar la migración de linfocitos vírgenes al interior de tejidos linfoides secundarios.

Sensibilización de linfocitos T activación de linfocitos T vírgenes maduros por un antígeno que les es presentado por células presentadoras de antígeno profesionales.

Señal coestimuladora cualquier señal que se requiere para la activación de un linfocito T virgen además de la señal transmitida a través del receptor de antígeno. *Véase también* **Molécula coestimuladora.**

Señal de supervivencia en inmunología, término que suele referirse a las señales que los linfocitos B y T en desarrollo y vírgenes maduros deben recibir para sobrevivir.

Serglicina proteoglucano que forma un complejo con granulisina y perforina en los gránulos líticos de linfocitos T y células NK.

Seroconversión fase de una infección en que comienzan a ser detectables en la sangre anticuerpos contra el agente infeccioso.

Serotipos cepas antigénicamente distintas de una bacteria u otro patógeno que pueden distinguirse por medios inmunológicos, por ejemplo pruebas de detección basadas en anticuerpos. También describe diferentes tipos de aloantígenos humanos, como antígenos HLA y antígenos de grupo sanguíneo.

Serpinas clase de proteínas inhibidoras de proteasa que inhiben serinproteasas y cisteinproteasas. El inhibidor de C1 es un ejemplo de serpina.

Sheddasas (mudasas) una enzima que escinde una proteína de superficie celular para producir una forma soluble libre de la proteína.

SIDA *véase* **Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.**

SIgA *Véase* **IgA secretoria.**

Sinapsis de célula NK estructura formada entre una célula NK y su blanco en que series de receptores y ligandos que interactúan se concentran en regiones localizadas en las superficies de las dos células, donde ayudan a mantener a las células unidas y donde se intercambian señales y materiales.

Sinapsis del linfocito T zona de contacto localizada entre el linfocito T y un linfocito B o macrófago que interactúan con aquél, donde se congregan los receptores y sus ligandos, se transducen señales y se intercambian citocinas.

Síndrome de Chédiak-Higashi enfermedad genética en la cual los fagocitos funcionan mal. Sus lisosomas no se fusionan correctamente con los fagosomas, y está alterada la destrucción de bacterias ingeridas.

Síndrome de desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas al sexo (IPEX) enfermedad de inmunodeficiencia causada por la ausencia de FoxP3, un factor de transcripción necesario para el desarrollo de linfocitos T reguladores.

Síndrome de DiGeorge enfermedad de inmunodeficiencia genética recesiva en la cual no se desarrolla el epitelio tímico.

Síndrome de Goodpasture enfermedad autoinmunitaria en la cual autoanticuerpos contra colágeno tipo IV de la membrana basal del endotelio de los vasos sanguíneos causan vasculitis extensa.

Síndrome de hiperIgM ligado al X un tipo de **inmunodeficiencia por hiperIgM**.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) enfermedad debida a la infección por el **virus de la inmunodeficiencia humana** (VIH). Implica la destrucción gradual de la población de linfocitos T CD4 y una susceptibilidad creciente a las infecciones.

Síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (SCID) enfermedad de inmunodeficiencia en la cual no se producen respuestas de anticuerpos ni de linfocitos T. Suele ser resultado de defectos genéticos que causan deficiencias de linfocitos T, y es letal en niños no tratados con trasplante de células hematopoyéticas.

Síndrome de linfocitos desnudos tipo 1 enfermedad por inmunodeficiencia genéticamente determinada en que las células no expresan moléculas MHC clase I en su superficie, como resultado de proteínas TAP no funcionales. El resultado es una deficiencia de la función de los linfocitos T CD8. También se conoce como **Deficiencia de MHC clase I**.

Síndrome de Omenn inmunodeficiencia genética grave causada por mutaciones de cambio de sentido que producen proteínas RAG con sólo actividad enzimática parcial, lo que ocasiona desarrollo deficiente de los linfocitos.

Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) enfermedad de inmunodeficiencia genética en la cual las interacciones entre linfocitos T y B son defectuosas, debido a una proteína (WASP) defectuosa que normalmente se requiere para la reorganización del citoesqueleto. En particular, son deficientes las respuestas de anticuerpos.

Síndrome linfoproliferativo ligado al sexo inmunodeficiencia debida a un defecto en el gen SH2D1A en el cromosoma X, que da por resultado una incapacidad para controlar infecciones por el virus de Epstein-Barr (EBV).

Singénico genéticamente idéntico. Un injerto de tejido singénico es el que se realiza entre dos individuos genéticamente idénticos. No provoca una respuesta inmunitaria ni una reacción de rechazo.

Sirolimús nombre de patente del fármaco inmunosupresor rapamicina. Ambos nombres son de uso común.

Sistema ABO conjunto de antígenos de grupo sanguíneo de los eritrocitos; deben determinarse y compatibilizarse adecuadamente entre donador y receptor antes de una transfusión de componentes sanguíneos o un trasplante de órgano.

Sistema de cininas cascada enzimática de proteínas plasmáticas que es iniciada por lesión tisular y ayuda a facilitar la reparación de heridas.

Sistema de coagulación grupo de enzimas del plasma sanguíneo cuya actividad forma coágulos. El sistema de coagulación es activado por daño de los vasos sanguíneos.

Sistema del complemento sistema de unas 30 proteínas solubles y de superficie celular que constituyen las proteínas del complemento y las proteínas de control del complemento. Proporciona un mecanismo importante de la inmunidad innata para identificar y eliminar patógenos y

sus productos. *Véase también* **Complemento.**

Sistema inmunitario tejidos, células y moléculas implicados en las respuestas del cuerpo contra agentes inductores.

Sitio de unión a antígeno sitio en una inmunoglobulina o receptor de linfocito T que une antígeno específico.

SR-A receptor depurador que reconoce el lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas, ácidos teicoicos de las bacterias grampositivas y el DNA bacteriano rico en CpG.

SR-B receptor depurador que reconoce lípidos microbianos.

SSLP7 proteína 7 tipo superantígeno estafilocócico, que evita que la IgA monomérica envíe bacterias unidas a los fagocitos.

STAT siglas en inglés **de transductores de señales y activadores de la transcripción.** Proteínas que se activan para convertirse en factores de transcripción a través de la vía de señalización de la cinasa Janus a partir de receptores de citocina.

Superantígeno molécula que, al unirse de manera inespecífica a moléculas MHC clase II y receptores del linfocito T, estimula la activación policlonal de linfocitos **T**.

Superfamilia de las inmunoglobulinas nombre dado a todas las proteínas que contienen uno o más dominios de inmunoglobulina o tipo inmunoglobulina.

Superficie mucosa *Véase* **Mucosa.**

Tacrolimús fármaco polipeptídico inmunosupresor que desactiva los linfocitos T al inhibir la transducción de señales desde el receptor del linfocito T. Se utiliza ampliamente para suprimir el rechazo de trasplantes. También se conoce como FK506.

TAP siglas en inglés de **transportador asociado con procesamiento de antígeno**.

Tapasina proteína asociada a TAP, una proteína chaperona que participa en el ensamblaje de complejos péptido:molécula MHC clase I en el retículo endoplásmico.

Tat proteína codificada por el **virus de la inmunodeficiencia humana** (VIH) que evita que la transcripción se suspenda y así aumenta la transcripción del RNA viral.

T_{CM} *Véase* **Linfocito T de memoria central.**

Tejido linfoide tejido que contiene grandes cantidades de linfocitos,

incluyendo los órganos linfoides organizados permanentes y las acumulaciones más difusas y transitorias de linfocitos que surgen en los tejidos mucosos.

Tejido linfoide asociado a bronquios. (BALT) células linfoides y tejidos linfoides organizados de las vías respiratorias.

Tejido linfoide asociado a intestino (GALT) todo el tejido linfoide estrechamente asociado al tubo digestivo, incluidas amígdalas palatinas, placas de Peyer en el intestino, y capas de linfocitos intraepiteliales.

Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) agregado de tejidos linfáticos en epitelios mucosos y en la lámina propia subyacente. Los principales tejidos linfáticos asociados a mucosas son los tejidos linfáticos asociados a intestino (GALT) y los tejidos linfáticos asociados a bronquios (BALT).

Tejido linfoide central *Véase* **Tejido linfoide primario.**

Tejido linfoide ectópico tejido parecido al de los órganos linfáticos secundarios, que se forma en órganos enfermos o inflamados que en condiciones normales no contienen tejidos linfoides, por ejemplo la tiroides en la enfermedad de Hashimoto.

Tejido linfoide periférico *Véase* **Tejido linfoide secundario.**

Tejido linfoide primario sitio anatómico de desarrollo linfocítico. En humanos son la médula ósea (donde se desarrollan los linfocitos B) y el timo (donde se desarrollan los linfocitos T a partir de células precursoras que han migrado de la médula ósea). También se conoce como **Tejido linfoide central.**

Tejido linfoide secundario ganglios linfáticos, bazo y tejidos linfáticos asociados a mucosas. Éstos son tejidos en los cuales se inician las respuestas inmunitarias. Los tejidos más organizados de este tipo, como los ganglios linfáticos y bazo, a menudo se denominan **órganos linfoides secundarios**. También se conocen como **tejido linfoide periférico.**

T_{EM} *Véase* **Linfocito T de memoria efector.**

Terapia antirretroviral altamente activa (HAART) terapia combinada para la infección por VIH, en la cual se emplean varios antivirales en un intento por evitar la generación rápida de virus mutantes farmacorresistentes que ocurre cuando cada fármaco se usa por separado.

Terapia combinada terapia antiviral (p. ej., para VIH) en la cual se emplean varios fármacos antivirales juntos para tratar y evitar la rápida

generación de virus mutantes resistentes a uno de los fármacos solo.

Terapia mieloablativa esquema de acondicionamiento que se aplica antes de algunos tipos de trasplante de células hematopoyéticas. Se destruye el sistema inmunitario del paciente por medio de una combinación de fármacos citotóxicos y radiación. Mieloablativa se refiere a que destruye la médula ósea.

T_{FH} *Véase* **Linfocito T folicular cooperador.**

Timectomía extirpación quirúrgica del timo.

Timo órgano linfoide primario situado en la parte superior central del tórax, detrás del esternón. Es el sitio del desarrollo de los linfocitos T.

Timocito nombre que se le otorga a los linfocitos T en desarrollo en el timo.

Timocito DN *Véase* **Timocito doblemente negativo.**

Timocito doblemente negativo (timocito DN) linfocito T inmaduro presente en el timo, que no expresa CD4 ni CD8.

Timocito doblemente positivo (timocito DP) linfocito T en una etapa intermedia del desarrollo en el timo, que expresa tanto CD4 como CD8.

Timocito DP *Véase* **Timocito doblemente positivo.**

Timocito unipositivo fase tardía del desarrollo de los linfocitos T en el timo, caracterizada por la expresión del correceptor CD4 o el CD8.

Tipo HLA combinación de alotipos HLA clase I y clase II que una persona expresa.

TIR dominio de señalización intracelular que se encuentra en los receptores tipo Toll y el receptor para la citocina interleucina 1.

Tiroiditis crónica enfermedad autoinmunitaria que causa destrucción progresiva de la tiroides. También llamada tiroiditis de Hashimoto o **enfermedad de Hashimoto**.

TLR *Véase* **Receptor tipo Toll.**

TNF-α *Véase* **Factor α de necrosis tumoral**.

Tolerancia situación normal en la que el sistema inmunitario de una persona no reacciona a componentes de su cuerpo. Por tanto, se dice que la población de linfocitos circulantes en un individuo es **tolerante**.

Totolerante describe la situación normal en que el sistema inmunitario, en especial la población de linfocitos circulantes, no establece una respuesta inmunitaria ante los constituyentes del cuerpo de esa persona.

Tolerancia central tolerancia a antígenos propios que se genera en poblaciones de linfocitos B y T durante su desarrollo en los órganos linfoides primarios (centrales) (médula ósea y timo).

Tolerancia oral la tolerancia característica del sistema inmunitario para antígenos "extraños" como alimentos, ingeridos por la vía gastrointestinal.

Tolerancia periférica tolerancia a los antígenos propios que la población de linfocitos adquiere fuera de los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea).

Toxina 1 del síndrome de choque tóxico (TSST-1) superantígeno secretado por *Staphylococcus aureus* que causa choque tóxico, una reacción de choque sistémico que resulta de la sobreproducción de citocinas por los linfocitos **T** CD4 activados inespecíficamente por el superantígeno.

Toxina diftérica proteína citotóxica secretada por la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*, causal de la difteria, y que provoca los síntomas de la enfermedad. La vacuna antidiftérica consta de una forma inactiva de la toxina, llamada toxoide diftérico.

Toxina tetánica neurotoxina proteínica producida por la bacteria *Clostridium tetani.* Provoca la enfermedad conocida como tétanos.

Toxoide toxina que de manera deliberada se ha desactivado por tratamiento térmico o químico, de modo que ya no es tóxica pero aún pueden inducir una inmunorrespuesta protectora mediante la vacunación.

Trampa extracelular de neutrófilos (NET's) *Véase* **Netosis.**

Transactivador de MHC clase II activador transcripcional de genes de MHC clase II. Su deficiencia resulta en la ausencia de moléculas MHC clase II en todas las células, lo que causa inmunodeficiencia grave **(deficiencia de MHC clase II)** caracterizada por una falta de función de linfocitos T CD4.

Transcitosis transporte de moléculas de un lado a otro de un epitelio por endocitosis en vesículas dentro de células epiteliales en una cara del epitelio y la liberación de las vesículas en el otro lado.

Transductores de señales y activadores de la transcripción *Véase* **STAT.**

Transferencia de linfocitos T adoptivos cualquier procedimiento en que se trasfunden linfocitos **T** en un paciente con fines terapéuticos. En la inmunoterapia del cáncer, suelen ser los propios linfocitos T del paciente

que se han aislado, manipulado en un cultivo (p. ej., para que tengan una mejor respuesta al tumor del paciente) y después se vuelven a infundir.

Transferencia pasiva de inmunidad transferencia de inmunidad a un individuo no inmune mediante la inyección de anticuerpo específico, suero hiperinmunizante, o linfocitos T.

Transformación maligna cambios que ocurren en una célula, los cuales la hacen cancerosa.

Transportador asociado con procesamiento de antígeno (TAP) proteína de unión a ATP en la membrana del retículo endoplásmico, que transporta péptidos desde el citosol a la luz de dicho retículo.

Transposición anormalidad cromosómica en la cual una parte de un cromosoma se une a otro cromosoma. Los genes que se reordenan en los linfocitos B y T a menudo son los sitios de transposiciones en los tumores de esos linfocitos.

Trasplante de células hematopoyéticas autólogas trasplante de progenitores hematopoyéticos (anteriormente médula ósea) u otra fuente de células troncales hematopoyética en el cual el donador y el receptor son la misma persona. En tales casos, se obtienen progenitores hematopoyéticos del paciente, la cual se trata para eliminar células enfermas o dañinas, y se le reinfunde.

Trasplante de células hematopoyéticas, trasplante de células troncales hematopoyéticas cualquier trasplante en el que la función del injerto es reponer el sistema hematopoyético. Entre las fuentes de células troncales hematopoyéticas se incluyen médula ósea, sangre periférica y sangre del cordón umbilical.

Trasplante de médula ósea reemplazo de la médula ósea o sistema inmunitario enfermos o funcionalmente deficientes de una persona mediante la infusión de médula ósea sana, que contiene células troncales hematopoyéticas de un donador. Actualmente en desuso.

Trasplante haploidéntico trasplante de tejido u órgano desde un donador que comparte un haplotipo HLA con el paciente pero difiere en el otro.

T_{reg} *Véase* **Linfocito T regulador.**

Trombocitopenia inmunitaria trastorno hemorrágico raro en que los autoanticuerpos y los inmunocomplejos causan destrucción plaquetaria y alteran su producción.

Tumor masa celular producida por proliferación descontrolada. Puede ser

benigna y autolimitada, o maligna e invasora.

Tumor benigno masa de células, por ejemplo una verruga, producida por proliferación celular anormal pero limitada y contenida por barreras epiteliales.

Tumor maligno tumor capaz de experimentar crecimiento descontrolado e invasivo.

Unión codificadora unión de los extremos de dos segmentos génicos reordenados en el cromosoma.

Unión señal unión en el círculo de DNA que se desecha; se forma como producto secundario de la recombinación de V(D)J.

Urticaria término técnico para designar a las ronchas, que son lesiones rojas y pruriginosas y elevadas de la piel, a menudo localizadas en todo el cuerpo, que surgen cuando un alérgeno al cual el individuo se encuentra sensibilizado es llevado a la piel a través del torrente sanguíneo.

Vaccinia virus de la viruela bovina. Causa infección limitada en el ser humano, la cual induce inmunidad contra el virus de la viruela humana. Se empleó como vacuna contra esta última, lo cual llevó a la erradicación de la enfermedad.

Vacuna cualquier preparado a base de un patógeno que se usa para producir inmunidad protectora contra la infección por ese patógeno.

Vacuna combinada vacuna que contiene antígenos derivados de más de un patógeno y se diseña para ofrecer protección contra más de una enfermedad.

Vacuna conjugada vacuna constituida por polisacáridos capsulares unidos a una proteína inmunógena, como el toxoide tetánico. La proteína aporta epítopos peptídicos que estimulan linfocitos T CD4 a ayudar a linfocitos B específicos para el polisacárido.

Vacuna contra el cáncer preparación con los propios linfocitos del paciente que se han modificado para aumentar la respuesta inmunitaria contra los antígenos del cáncer.

Vacuna de virus desactivados *Véase* **Vacuna de virus muertos.**

Vacuna de virus muertos vacuna que contiene virus que han sido destruidos de manera deliberada mediante calor, sustancias químicas o radiación. También se conoce como vacuna de virus inactivados.

Vacuna de virus vivos atenuados vacuna que constan de virus "vivos" los cuales presentan una acumulación de mutaciones que les impiden

proliferar en células humanas y causar enfermedad.

Vacuna subunitaria vacuna constituida sólo por componentes antigénicos aislados de un patógeno y no del patógeno mismo.

Vacunación inducción deliberada de inmunidad protectora contra un patógeno mediante la administración de formas muertas o no dañinas del patógeno o sus antígenos, a fin de inducir una respuesta inmunitaria.

Vacunología inversa abordaje innovador al desarrollo de vacunas que descubre nuevos conocimientos de la fisiología del patógeno y cómo explota el sistema inmunitario.

Variación de contenido génico tipo de variación genética que se aprecia por ejemplo en los haplotipos KIR, en que diferentes haplotipos difieren en los números y tipos de genes KIR que contienen.

Variola nombre dado al virus de la viruela y a la enfermedad que causa: viruela.

Variolación procedimiento histórico utilizado para inmunizar contra la viruela, en el cual se introducía una pequeña cantidad de virus de la viruela vivos a través de una escarificación en la piel.

Vaso linfático (o simplemente **linfático**) vaso de pared delgada que lleva linfa. Los vasos linfáticos son parte del sistema linfático que transporta linfa de los tejidos a tejidos linfáticos secundarios (con la excepción del bazo) y desde éstos hacia el conducto torácico.

Vaso linfático aferente vaso que lleva linfa a un ganglio linfático.

Vaso linfático eferente vaso en que la linfa y linfocitos salen de un ganglio linfático en su camino hacia la sangre.

Vellosidad proyección similar a un dedo en la pared del intestino delgado.

Vía alterna de activación del complemento una de tres vías de activación del complemento. Se inicia por la presencia de una infección aunque no implica anticuerpo. Las etapas tempranas que conducen a la escisión de C3 incluyen iC3b, factor B y factor D. *Véase también* **vía clásica de activación del complemento**; **vía de la lectina de activación del complemento**.

Vía clásica de activación del complemento una de las tres vías de activación del complemento. En ésta, el complemento es activado por la unión de anticuerpo a antígeno, e intervienen los componentes del complemento C1, C4 y C2 para generar las C3 y C5 convertasas clásicas. *Véase también* **vía alterna de activación del complemento**; **vía de la**

lectina de activación del complemento.

Vía de la lectina de activación del complemento una de tres vías de activación del complemento. Es activada por la unión de una lectina de unión a manosa presente en el plasma sanguíneo a peptidoglucanos que contienen manosa en las superficies bacterianas. *Véase también* **vía alterna de activación del complemento**; **vía clásica de activación del complemento**.

Vía directa de alorreconocimiento tipo de respuesta alorreactiva en la que los linfocitos T del receptor de un trasplante son estimulados por interacción directa de sus receptores con las moléculas HLA alogénicas expresadas por células dendríticas del donador presentes en el trasplante.

Vía indirecta de alorreconocimiento medio por el cual linfocitos T alorreactivos en un receptor de trasplante pueden ser estimulados para reaccionar contra el trasplante. Los linfocitos T alorreactivos no reconocen de modo directo las células trasplantadas, pero reconocen material subcelular que ha sido procesado y presentado por las propias células dendríticas del receptor.

Vida media en relación con el lapso de vida de las células, el tiempo durante el cual una población de células reduce a la mitad su tamaño original.

VIH acrónimo para **Virus de la inmunodeficiencia humana.**

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El VIH es un retrovirus de la familia de los lentivirus que infecta linfocitos T CD4, los cuales agota lentamente, con el resultado final de inmunodeficiencia y la muerte por infección.

Virus patógenos submicroscópicos constituidos por un genoma de ácido nucleico dentro de una cubierta proteínica. Sólo se multiplican en una célula viva porque no poseen toda la maquinaria metabólica necesaria para una vida independiente. Una partícula viral es un virión.

Virus oncogénicos virus que participan en la patogenia del cáncer.

VpreB una de las proteínas que forma la cadena ligera sustituta del **receptor pre-B.** La otra es **λ5.**

WAS siglas en inglés para **Síndrome de Wiskott-Aldrich**

Xenoanticuerpo anticuerpo producido en una especie de animal contra antígenos de otra especie animal.

Xenoantígeno antígeno en los tejidos de una especie de animal que provoca una respuesta inmunitaria en miembros de otra especie animal.

Xenoinjerto órgano de una especie animal trasplantado a otra especie animal.

Xenotrasplante trasplante de órganos de una especie animal a otra. Se explora como posible solución a la escasez de órganos humanos para trasplante clínico.

XLA *Véase* **Agammaglobulinemia ligada al sexo.**

ZAP-70 siglas en inglés de proteincinasa de 70 kDa de peso molecular asociada a cadena ζ. Es una tirosincinasa citoplásmica de los linfocitos T, que forma parte de la vía de transducción de señales desde receptores del linfocito T.

Zona clara parte de un centro germinal en tejidos linfáticos secundarios que contiene centrocitos no en división que interactúan con células dendríticas foliculares.

Zona de linfocitos T parte del tejido linfático secundario en que los linfocitos son predominantemente linfocitos T. También se conoce como área de linfocitos T.

Zona oscura parte de un centro germinal en el tejido linfático secundario que contiene centroblastos en división.

Agradecimientos

Capítulo 1

Opener image: S. Schuller, Wellcome Images.

Figura 1-3 panel a © Omikron/Science Photo Library; panel b, c, e, i, j, k, © Eye of Science/Science Photo Library; panel d © Juergen Berger/Science Photo Library; panel f © A. Ryter/ Institut Pasteur; panel g © Philiple Gontier/Science Photo Library; panel h © A.B. Dowsett/Science Photo Library; panel l © Sinclair Stammers/Science Photo Library.

Figura 1-13 from F. Geissman, *Nat. Immunol.*, **8**:558–560. © 2007 With permission from Macmillan Publishers Ltd.

Capítulo 2

Opener image: University of Edinburgh, Wellcome Images. Figure 2.13 from S. Bhakdi et al., *Blut*, **60**(6):309–318. © 1990 With permission from Springer-Verlag.

Capítulo 3

Opener image: David Phillips/Photo Researchers.

Figura 3-21 from J.D. Gitlin and H.R. Colten, *Lymphokine*, **14**:123–153. © 1980 With permission from Elsevier.

Figura 3-27 from S.Thiel and K.B.M. Reid, *FEBS Lett.*, **250**:78–84. © 1989 With permission from Federation of the European Biochemical Societies, Figure 3-31 from J-L Casanova, L. Abel and L. Quintana-Murei, *Ann. Rev. Immunol.*, **29**:447–491. © 2011 With permission from Annual Reviews.

Figura 3-35 from F.P. Siegal et al., *Science*, **284**(5421):1835–1837. © 1999 With permission from AAAS.

Capítulo 4

Opener image: R. Dourmashkin, Wellcome Images.

Figura 4-6 panel a from L. Harris et al., *Nature*, **360**:369–372. © 1992 With permission from Macmillan Publishers Ltd.

Figura 4-27 from A.C. Davis et al., *Euro. J. Immunol.*, **18**:1001– 1008. ©

1988 With permission from Wiley-VCH.

Capítulo 5

Opener image: Paul Duprex, Wellcome Images.

Figura 5-2 from K.C. Garcia et al., *Science*, **274**:209–219. © 1996 American Association for the Advancement of Science. With permission from AAAS.

Figura 5-4 panel a from I. Roitt et al, *Immunology* 5th Edition. © 1998 With permission from Elsevier. Figure 5-26 from K. C. Garcia et al., *Science*, **274**:209–219. © 1996 With permission from AAAS.

Capítulo 6

Opener image: Dennis Kunkel Microscopy, Inc.

Capítulo 7

Opener image: Copyright 2008 Joseph R. Siebert, Ph.D.— Custom Medical Stock Photo, All Rights Reserved. Figure 7.8 from C.D. Surh and J. Sprent, *Nature*, **372**:100–103. © 1994 With permission from Macmillan Publishers Ltd.

Capítulo 8

Opener image: Yasodha Natkunam, Department of Pathology, Stanford University School of Medicine. Figure 8.2 from P. Perre et al., *Nature*, **388**:787–792. © 1997 With permission from Macmillan Publishers Ltd. Figure 8.16 from G. Kaplan and Z.A. Cohn, *Int. Rev. Exp. Pathol.*, **28**:45–78. © 1986 With permission from Elsevier. Figure 8.23 panel c from P.A. Henkart and E. Martz (eds), *Second International Workshop on Cell Mediated Cytotoxicity*. © 1985 Kluwer/Plenum Publishers. With permission from Springer Science and Business Media.

Capítulo 9

Opener image: Copyright 2008 SPL—Customer Medical Stock Photo, All Rights Reserved. Figure 9.5 from A.K. Szakal et al., *J. Immunol.*, **134**:1349–1359. |© 1985 With permission from The American Association of Immunologists, Inc. Figure 9.10 from D. Zucker-Franklin et al., *Atlas of Blood Cells: Function and Pathology* 2nd Edition. © 1988 With permission from Lippincott, Williams and Wilkins.

Capítulo 10

Chapter opener: © Martin Oeggerli, supported by School of Life Sciences, FHNW. Figure 10.3 from M.S. Ali and J.P. Pearson, *Laryngoscope*, **117**:932–938. © 2007 The Triological Society. With permission from John Wiley and Sons Figure 10.5 adapted from P.D. Smith, T.T. MacDonald, and R.S. Blumberg (eds), *Principles of Mucosal Immunology*, © 2013 Garland Science. Figure 10.7 from A. Mowat and J. Viney, *Immunol. Rev.*, **156**:145–166, 1997. With permission from John Wiley and Sons. Figures 10.8 and 10.10 adapted from P.D. Smith, T.T. MacDonald, and R.S. Blumberg (eds), *Principles of Mucosal Immunology*. © 2013 Garland Science. Figure 10.11 from P.D. Smith et al., *Mucosal Immunol.*, **4**:31–42. © 2010 With permission from Macmillan Publishers Ltd. Figure10.12 from A. Mowat and J. Viney, *Immunol. Rev.*, **156**: 145–166. © 1997 With permission from John Wiley and Sons. Figure 10.14 from J.H. Niess, *Science*, **307**:254–257. © 2005 With permission from AAAS. Figure 10.21 from P.D. Smith, T.T. MacDonald, and R.S. Blumberg (eds), *Principles of Mucosal Immunology*. © 2013 Garland Science. Figures 10.22 and 10.24 from P. Brandtzaeg and F.E. Johansen, *Immunol.Rev.*, **206**:32–63. © 2005 With permission from John Wiley and Sons.

Capítulo 11

Opener image: from L.K. Pickering and C.J. Baker (eds.) Section 3: summaries of infectious diseases; measles. Red Book® Online. © 2012 With permission of the American Academy of Pediatrics. Figure 11.23 from R. Rappouli and P.R. Dormitzer, *Science*, **336**:1531–1533. © 2012. Figure 11.24 from V.A.A. Jansen et al., *Science*, **301**:804. © 2003 With permission from AAAS.

Capítulo 12

Opener image: from E.M. Mace and J.S. Orange, *PNAS*, **11**:6708– 6713. © 2014 With permission of the National Academy of Sciences of the United States of America.

Figuras 12.21 and 12.24 adapted from S. Kalyan and D. Kabelitz, *Cell. Mol. Immunol.*, **10**:21–29. © 2013 With permission from Macmillan Publishers Ltd. Figures 12.33 and 12.34 adapted from P. J. Brennan et al., *Nat. Rev. Immunol.*, **13**:101–117. © 2013 With permission from Macmillan Publishers Ltd.

Capítulo 13

Opener image: Stephen Fuller, Wellcome Images.

Figura 13.26 adapted from M. P. Martin, et al., *Nat. Genet.*, Figures 14.9 and 14.13 from H.J. Gouldand and B.J. Sutton, *Nat. Rev. Immunol.*, **8**:205–217. © 2008. Figure 14.39 adapted from J. E. Allen and R.M. Maizels, *Nat. Rev. Immunol.*, **11**:375–389. © 2011 With permission from Macmillan Publishers Ltd.

Capítulo 14

Opener image: from the Centers for Disease Control and Prevention.

Figura 14-1 pollen © E.Gueho/CNRI/Science Photo Library; house dust mite © K.H. Kjeldsen/Science Photo Library; wasp © Claude Nuridsany and Marie Perennon/Science Photo Library; vaccine © Chris Priest and Mark Clarke / Science Photo Library; peanuts © Adrienne Hart-Davis / Science Photo Library; shellfish © Sheila Terry / Science Photo Library; poison ivy © Ken Samuelson / Tony Stone Images Images ® Copyright 1999 Photodisc, Inc.

Figura 14-4 from K. Steven, *The Biochemist*, **131**:17. © 2009 With permission from The Biochemical Society.

Capítulo 15

Opener image: Annie Cavanagh, Wellcome Images.

Figura 15-8 from B.D. Kahan and C. Ponticelli, *Principles and Practice of Renal Transplantation* 1st edition. © 2000 With permission from Thomson Publishing.

Figura 15-27 from E. J. Johnson and D. Goldstein, *Science*, **302**:1338–1339. © 2003 With permission from the AAAS. Figure 15.29 from J.P. McCulley and J.Y. Niederkorn, *Curr. Eye Res.*, **32**:1005–1016. © 2007 With permission from Taylor and Francis Group Ltd. (http://www.tandf.co.uk/journals)

Figura 15-38 from E.W. Petersdorf et al., *Blood*, **92**:3515–3520. © (1998) American Society of Hematology, and P. Parham and K. McQueen, *Nat. Rev. Immunol.* **3**(2):108–122. © 2003 With permission from Macmillan Publishers Ltd.

Figura 15-42 from B.M. Triplett et al., *Leukemia*, **23**:1278–1287. © 2009 With permission from Nature Publishing Group.

Figura 15-44 from F. Claas, *Hum. Immunol.*, **61**:190–192. © 2000 With permission from American Society for Histocompatibility and Immunogenetics.

Capítulo 16

Opener image: Ashley Prytherch, Royal Surrey County Hospital NHS Foundation Trust, Wellcome Images.

Figura 16-11 adapted from U. Nussinovitch and Y. Shoenfeld, *Autoimmun. Rev.*, **11**:A337–A385. © 2012 With permission from Elsevier.

Figura 16-22 adapted from J.S. Orange et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **117**:S525–S553. © 2006.

Figura 16-37 from L.M. Sollid and B. Jabri, *Nat. Rev. Immunol.*, **13**:294–302. © 2013 With permission from Macmillan Publishers Ltd.

Figura 16-38 adapted from F. Megiorni amd A. Pizzuti, *J. Biomed. Sci.*, **19**:88. © 2012.

Figura 16-40 from C. M. Weyand et al., *Exp. Gerontol.*, **38**:833– 841. © 2003 With permission from Elsevier.

Capítulo 17

Opener image: Yasodha Natkunam, Department of Pathology, Stanford University School of Medicine.

Figura 17-8 from H. McCallum and M. Jones, *PLOS Biol.*, **4**:e342. © 2006.

Figura 17-18 from M.J. Scanlan.et al., *Immunol. Rev.*, **188**:22–32. © 2002. With permission from John Wiley and Sons. **39**:733–740. © 2008 With permission from Macmillan Publishers Ltd.